

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 7 月 14 日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/063704 A1(51) 国際特許分類: C07D 205/04,
491/113, 403/04, 409/12, 403/12, 405/12, 401/12, 409/12,
A61K 31/4427, 31/397, 31/496, A61P 9/12, 9/10, 9/00,
11/06, 11/00, 43/00, 3/10, 3/06, 13/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019400

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 24 日 (24.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-429948
2003 年 12 月 25 日 (25.12.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町
二丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 巾下 広
(HABASHITA, Hiromu) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三
島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株
式会社内 Osaka (JP). 倉田 晴登 (KURATA, Haruto)
[JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目
1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 中
出 真嗣 (NAKADE, Shinji) [JP/JP]; 〒3004247 茨城
県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会
社内 Ibaraki (JP). 小野 岳児 (ONO, Takeji) [JP/JP]; 〒
3004247 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工
業株式会社内 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府
大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 31 号 ORIX 堂島ビル 3 階
Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

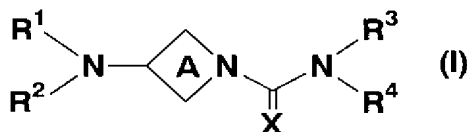
規則 4.17 に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY,

[続葉有]

(54) Title: AZETIDINE RING COMPOUNDS AND DRUGS COMPRISING THE SAME

(54) 発明の名称: アゼチジン環化合物およびその医薬

(57) Abstract: It is intended to provide compounds having EDG-5 antag-
onism. Because of having EDG-5 antagonism, compounds represented by
the following general formula (I): (I) wherein each symbol is as defined in
the description; salts thereof, N-oxide derivatives thereof, solvates of the
same or prodrugs of the same are useful as preventives and/or remedies
for EDG-5-mediated diseases for example, diseases caused by blood ves-
sel contraction (for example, cerebrovascular spasms disease, cardiovascu-lar spasms diseases, coronary artery spasms disease, hypertension, pulmonary hypertension, renal diseases, myocardial infarction,
angina, arrhythmia, portal hypertension, varicosity, etc.), arteriosclerosis, pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, renal fibrosis, respi-
ratory diseases (for example, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, etc.), nephropathy, diabetes, hyperlipemia
and so on.(57) 要約: EDG-5 拮抗作用を有する化合物を提供すること。一般式 (I) 【化 1】 (式中、全ての記号は明
細書記載の通り。) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロド
ラッグは EDG-5 拮抗作用を有するので、EDG-5 介在性疾患、例えば、血管の収縮に起因する疾患 (例えば、
脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、冠動脈攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整
脈、門脈圧亢進症または静脈瘤等)、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、呼吸器系疾患 (例えば、気管
支喘息、慢性閉塞性肺疾患等)、腎症、糖尿病または高脂血症等の予防および/または治療剤として有用である。

WO 2005/063704 A1



KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (*AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR*), *OAPI* 特許 (*BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG*)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

— *US*のみのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

アゼチジン環化合物およびその医薬

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なアゼチジン環化合物に関する。

背景技術

[0002] スフィンゴシン-1-リン酸[(2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-リン酸;以下S1Pと略することがある。]は細胞内でのスフィンゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィンゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間情報伝達物質および細胞内二次情報伝達物質として働くことが提唱されている。

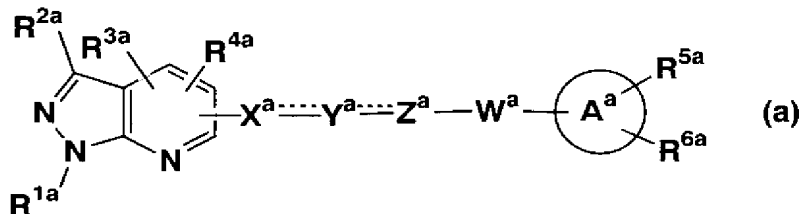
最近、S1P受容体のクローニングが進み、Gタンパク質共役型受容体のEDG-1(S1P₁)、EDG-3(S1P₃)、EDG-5(AGR16/H218/S1P₂)、EDG-6(S1P₄)およびEDG-8(S1P₅)が、特異的S1P受容体として報告された。

[0003] EDG-5に関しては、そのmRNAの発現が心臓、肺、胃、小腸の組織で強く認められること、および心冠状動脈の動脈硬化モデルであるネズミ頸動脈のバルーン障害モデルにおいて、血管内膜細胞でのそのmRNAの発現量が、正常な血管内膜細胞に比べて有意に減少することが報告されている(特開平6-234797号明細書参照)。

また、門脈圧の亢進や喘息等にS1P受容体(特にEDG-5)が関与していることが報告されている(Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004, 320(3), 754-759、Mol. Immunol., 2002, 38(16-18), 1239-1245 および FASEB J., 2003, 17(13), 1789-1799 参照)。

一般式(a)

[化1]

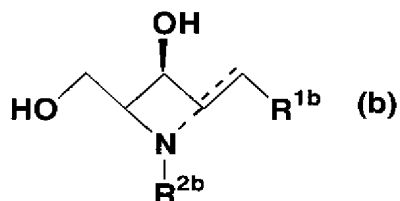


[式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^{3a} はC1-8アルキル基等を表し; R^{4a} は水素原子等を表し; R^{5a} および R^{6a} は、同一または異なって水素原子、C1-8アルキル基、C1-6アルコキシ基、ハロゲン原子等を表し; X^a は-NH-、-O-、-CH₂-等を表し; Y^a は-NH-等を表し; Z^a は-CO-等を表し; W^a は-NH-等を表し;環 A^a はアリール基、ヘテロアリール基等を表す(必要な部分のみ抜粋)。]

で示されるピラゾピリジン化合物またはその製薬上許容される塩が、EDG-5に特異的に作用し、線維症治療薬として有用であることが開示されている(国際公開第01/98301号パンフレット参照)。

[0004] また、一般式(b)

[化2]



[式中、 R^{1b} は置換されていてもよい-C_{nb}H_(2nb-2mb)-CH₃または置換されていてもよいアリール基を表し; R^{2b} は水素原子、アルキル基またはアルキルカルボニル基を表す(必要な部分のみ抜粋)。]

で示される含窒素化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩が、EDG受容体に拮抗することが開示されている(国際公開第03/040097号パンフレット参照)。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] EDG-5拮抗剤は、EDG-5介在性疾患(例えば、血管の収縮に起因する疾患(例えば、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、冠動脈攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧亢進症または静脈瘤等)、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、呼吸器系疾患(例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等)、腎症、糖尿病または高脂血症等)の予防および/または治療剤として有用であるため、優れたEDG-5拮抗剤の開発が切望されている。

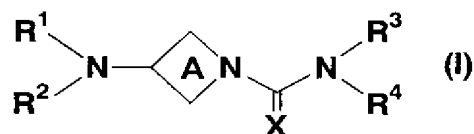
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、医薬として有用なEDG-5拮抗作用を有する化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式(I)で示される化合物が、優れたEDG-5拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。一般式(I)で示される化合物はEDG-5拮抗作用を有するので、EDG-5介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。

[0007] すなわち本発明は、

[1] 一般式(I)

[化3]



(式中、環Aはさらに置換基を有していてもよいアゼチジン環を、Xは酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、 $-\text{SO}_2 R^5$ 基または置換基を有していてもよい複素環基を表し、 R^5 は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、 R^1 と R^2 、および R^3 と R^4 は、それぞれ独立して、隣接する窒素原子と一緒にあって、さらに置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表してもよい。)

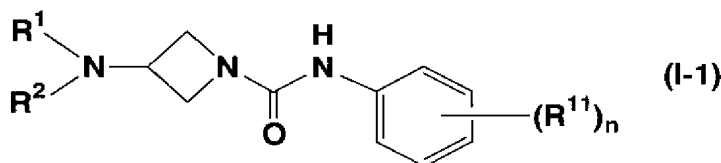
で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[2] Xが酸素原子である前項[1]記載の化合物；

[3] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である前項[1]記載の化合物；

[4] 一般式(I-1)

[化4]



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 基または置換基を有していてもよい複素環基を表し、 R^5 は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、 R^1 と R^2 は隣接する窒素原子と一緒にあって、さらに置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表してもよく、 R^{11} は置換基を表し、 n は0または1-5の整数を表す。ただし、 n が2以上のとき、複数の R^{11} は同じでも異なってもよい。)

で示される前項[1]記載の化合物。

[5] R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒にあって、さらに置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表す前項[1]または[4]記載の化合物。

[6] 含窒素複素環基がピペリジン、ピペラジンまたはインドリン環である前項[1]または[5]記載の化合物。

[7] R^1 が置換基を有していてもよいベンゼン環である前項[1]または[4]記載の化合物。

[8] N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド、N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミドおよびN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミドからなる群から選ばれる前項[1]記載の化合物；

[9] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

[10] S1P受容体拮抗剤である前項[9]記載の医薬組成物；

[11] EDG-5拮抗剤である前項[10]記載の医薬組成物；

[12] 血管の収縮に起因する疾患の予防および／または治療剤である前項[9]記

載の医薬組成物；

[13] 血管の収縮に起因する疾患が、脳血管攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、心筋梗塞、狭心症または門脈圧亢進症である前項[12]記載の医薬組成物；

[14] 呼吸器系疾患の予防および／または治療剤である前項[9]記載の医薬組成物；

[15] 呼吸器系疾患が気管支喘息または慢性閉塞性肺疾患である前項[14]記載の医薬組成物；

[16] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、カルシウム拮抗薬、血栓溶解薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、エンドセリン拮抗薬、抗酸化薬、ラジカルスカベンジャー、ポリADPリボース合成酵素阻害薬、アストロサイト機能改善薬、血管拡張薬およびRhoキナーゼ阻害薬から選択される1種以上とを組み合わせる医薬；

[17] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-5介在性疾患の予防および／または治療方法；

[18] EDG-5介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；および

[19] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法、に関する。

発明の効果

[0008] 本発明化合物は、優れたEDG-5拮抗作用を有する。したがって、例えば、血管の収縮に起因する疾患(例えば、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、冠動脈攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧亢進症または静脈瘤等)、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、呼吸器系疾患(例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等)、腎症、糖尿病または高脂血症等の予

防および／または治療に有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0009] 環Aは、さらに任意の置換基を有していてもよい。任意の置換基は置換可能な位置に1-5個、好ましくは1-3個置換していてもよい。環Aの置換基としては、例えば、(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい複素環基、(3)C1-4アルキルスルホニル基(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル基等)、(4)置換基を有していてもよいフェニルスルホニル基(例えばフェニルスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル基等)、(5)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(6)カルボキシ基、(7)シアノ基、(8)ニトロ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)アルコキシカルボニル基(例えば、C1-6アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等)など)、(12)スルホ基($-\text{SO}_3\text{H}$)、(13)スルフィノ基、(14)ホスホノ基、(15)アミノ基、(16) $-\text{B}(\text{OH})_2$ 基、(17)C1-6アシル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル基等)、(18)置換基を有していてもよいベンゾイル基等が挙げられる。

[0010] 環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、環状炭化水素基、または環状炭化水素基-脂肪族炭化水素基、環状炭化水素基-環状炭化水素基等が挙げられる。

「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば「C1-8の脂肪族炭化水素基」等が挙げられ、「C1-8の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、C1-8アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、C2-8アルケニル基(例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基等)、C2-8アルキニル基(例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジ

イニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基等)等が挙げられる。

[0011] 「環状炭化水素基」としては、「飽和環状炭化水素基」または「不飽和環状炭化水素基」が挙げられる。「飽和環状炭化水素基」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等のシクロアルカン、さらに、例えばパーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、アダマンタンまたはノルアダマンタン環等の「3-15員飽和環状炭化水素基」等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素基」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のシクロアルケン、例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレンまたはアントラセン環等の芳香族炭化水素基、さらに、例えばペンタレン、インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプター-2-エンまたはビスクロ[2. 2. 2]オクター-2-エン環等の「3-15員不飽和環状炭化水素基」等が挙げられる。

[0012] 「環状炭化水素基-脂肪族炭化水素基」としては、前記「環状炭化水素基」と「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」が結合したものが挙げられ、例えば、C7-16アラルキル基(例えばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、ナフタレン-1-イルメチル基等)、C8-16アラルケニル基(例えば3-フェニル-2-プロペニル、2-(2-ナフチルビニル)基等)、(C3-8シクロアルキル基)-(C1-4アルキル基)(例えばシクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1-メチル-1-シクロヘキシルメチル基等)または(C3-8シクロアルケニル基)-(C1-4アルキル基)(例えば3-シクロヘキセニルメチル基等)等が挙げられる。

[0013] 「環状炭化水素基-環状炭化水素基」としては、前記「環状炭化水素基」と「環状炭

化水素基」が結合したものが挙げられ、例えば2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-シクロヘキシルフェニル、3-シクロヘキシルフェニルまたは4-シクロヘキシルフェニル基等が挙げられる。

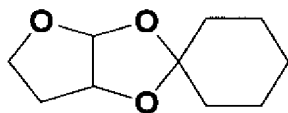
環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1-7個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環または多環式複素環を表す。該「複素環」としては、例えば「3-15員不飽和単環または多環式複素環」または「3-15員飽和単環または多環式複素環」等が挙げられる。

- [0014] 「3-15員不飽和単環または多環式複素環」としては例えば、芳香族単環式複素環（例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等）、芳香族多環式複素環（例えばインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等）または非芳香族不飽和複素環（例えばアゼピン、ジアゼピン、ピラン、オキセピン、チオピラン、チエピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドリジン、ジチアナフタレン、キノリジン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、ピロリン、イミダゾリン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン

、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロ β -カルボリン、テトラヒドロ β -カルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等)などが挙げられる。また、「3-15員飽和単環または多環式複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアジン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソ

オキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロ β -カルボリン、パーヒドロアクリジン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサソラン、ジチオラン、ジチアン、または

[化5]



環等が挙げられる。

- [0015] 前記「炭化水素基」または「複素環基」は、下記 (1)～(39)から選ばれる1～5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なってもよい。この「置換基」としては例えば、(1)置換基[例えば、C1～8の脂肪族炭化水素基(前記したものと同一意味を表す。例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ビニル、プロペニル、ヘキセニル基等)、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基等]を有していてもよい炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表す。)、(2)置換基[例えば、置換基(例えば、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基、アセチルオキシ基等)を有していてもよい炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は、前記

の「炭化水素基」と同じ意味を表す。)、アミノ基、スルホ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、オキシ基、チオキシ基、水酸基、メキシ基、メキシカルボニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基、アセチル基等]を有していてもよい複素環基、(3)アミノ基、(4)C1-6アシルアミノ基(例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ基等)、(5)炭化水素基で置換されたモノまたはジ置換アミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ基等)(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表し、オキシ基、アミノ基、カルバモイル基等で置換されていてもよい。)、(6)C1-4アルキルスルホニルアミノ基(例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基等)、(7)フェニルスルホニルアミノ基、(8)C1-4アルキルスルホニル基(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル基等)、(9)フェニルスルホニル基、(10)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(11)カルボキシル基、(12)シアノ基、(13)ニトロ基、(14)オキシ基、(15)チオキシ基、(16)水酸基、(17)置換基(例えばモノまたはジ置換アミノ基、カルボキシル基またはハロゲン原子等)を有していてもよいC1-8アルコキシ基(例えばメキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、ベンジルオキシ、2-プロペニルオキシ、トリフルオロメキシ、カルボキシメキシ、ジメチルアミノプロポキシ、ジエチルアミノエトキシ基等)、(18)C3-8シクロアルコキシ基(例えばシクロヘキシルオキシ基等)、(19)置換基(例えばハロゲン原子等)を有していてもよいフェノキシ基、(20)メルカプト基、(21)C1-4アルキルチオ基(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ基等)、(22)置換基(例えばハロゲン原子等)を有していてもよいフェニルチオ基(例えば4-クロロフェニルチオ基等)、(23)カルバモイル基、(24)炭化水素基で置換されたアミノカルボニル基(N-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル基等)(ここで、この「炭化

水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表す。)、(25)スルファモイル基、(26)炭化水素基で置換されたアミノスルホニル基(例えばメチルアミノスルホニル基等)(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表す。)、(27)アミノ基で置換された炭化水素基によって置換されたアミノスルホニル基(例えばジメチルアミノエチルアミノスルホニル、ジメチルアミノプロピルアミノスルホニル基等)(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表す。)、(28)C1-6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等)、(29)スルホ基($-\text{SO}_3\text{H}$)、(30)スルフィノ基、(31)ホスホノ基、(32)アミジノ基、(33)イミノ基、(34) $-\text{B}(\text{OH})_2$ 基、(35)C1-4アルキルスルフィニル基(例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル基等)、(36)C1-6アシル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル基等)、(37)ベンゾイル基、(38)ヒドロキシイミノ基、または(39)C1-4アルキルオキシイミノ基(例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ基等)等が挙げられる。

[0016] 環Aの置換基としての「置換基を有していてもよいフェニルスルホニル基」、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいスルファモイル基」または「置換基を有していてもよいベンゾイル基」における「置換基」は、前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同じ意味を表す。

Xで示される「置換基を有していてもよい窒素原子」としては、例えば、 $=\text{NR}^{101}$ 等が挙げられる。ここで、 R^{101} は、例えば水素原子、シアノ基、水酸基、C1-4アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基等)、置換基を有していてもよい炭化水素基(前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表す。)、スルホ基、C1-8アルキルスルホニル基(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル基等)またはフェニルスルホニル基等が挙げられる。

Xとして好ましくは、酸素原子が挙げられる。

[0017] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表す。

R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」は前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表す。

R^1 と R^2 、および R^3 と R^4 は、それぞれ独立して、隣接する窒素原子と一緒にあってさらに置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよく、該「含窒素複素環基」としては、例えば、前記窒素原子以外に、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環または多環式複素環を表す。「含窒素複素環基」としては、例えば「3-15員含窒素不飽和単環または多環式複素環」または「3-15員含窒素飽和単環または多環式複素環」等が挙げられる。

- [0018] 「3-15員含窒素不飽和単環または多環式複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン

、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロアゼシン、またはオクタヒドロジアゼシン環等が挙げられる。また、「3-15員含窒素飽和単環または多環式複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、アザウンデカン、アザドデカン、アザトリデカン、アザテトラデカン、アザペンタデカン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、ジアザウンデカン、ジアザドデカン、ジアザトリデカン、ジアザテトラデカン、ジアザペンタデカン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、パーヒドロ β -カルボリン、パーヒドロフェナジン、パーヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントロリン、パーヒドロペリミジン、アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン、アザビシクロ[3. 3. 2]デカン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、アザビシクロ[3. 3. 3]ウンデカン、アザビシクロ[4. 3. 3]ドデカン、アザビシクロ[4. 4. 3]トリデカン、アザビシクロ[4. 4. 4]テトラデカン、または1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4

. 5]デカン環等が挙げられる。この「含窒素複素環基」は1-5個の任意の置換基で置換されていてもよく、該「置換基」としては、例えば前記環Aの置換基と同じ置換基が挙げられる。

[0019] R^{11} で示される「置換基」は、前記環Aの置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同じ意味を表す。

R^1 として好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられ、より好ましくは、置換基を有していてもよいC1-8アルキル基または置換基を有していてもよいベンゼン環である。

R^2 として好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、より好ましくは、置換基を有していてもよいC1-8アルキル基または置換基を有していてもよいベンゼン環であり、最も好ましくは、メチル基またはエチル基である。

また、 R^1 と R^2 はそれらが隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成するのも好ましく、該含窒素複素環基として好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ピペラジン、インドリン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン環等が挙げられ、より好ましくは、ピペリジン、ピペラジンまたはインドリン環である。

[0020] R^3 として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、より好ましくは、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環であり、最も好ましくは、1-2個のトリフルオロメチル基またはハロゲン原子で置換されたベンゼン環である。

R^4 として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、より好ましくは、水素原子である。

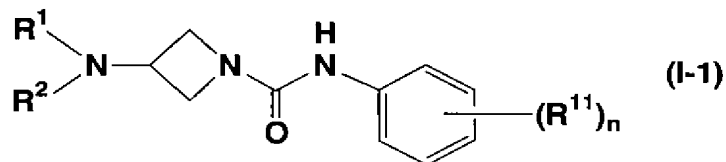
R^5 として好ましくは、置換基を有していてもよいベンゼン環またはメチル基等が挙げられる。

R^{11} として好ましくは、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC1-8アルキル基が挙げられ、より好ましくは、塩素原子またはトリフルオロメチル基等が挙げられる。

n として好ましくは、0または1-2の整数であり、より好ましくは2である。

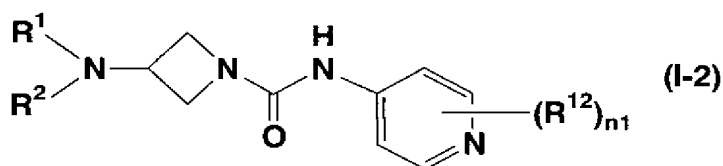
[0021] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-1)

[化6]



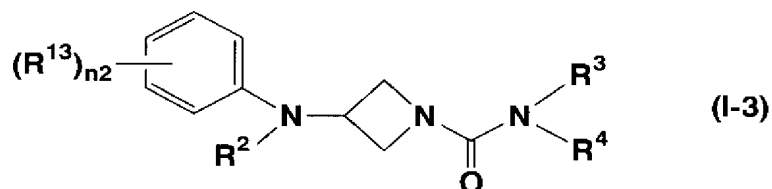
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式(I-2)

[化7]



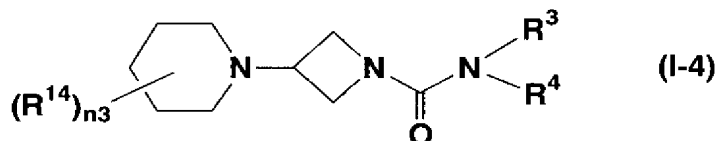
(式中、 R^{12} は R^{11} と同じ意味を表し、 $n1$ は0または1-4の整数を表し、 $n1$ が2以上のとき、複数の R^{12} は同じでも異なってもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式(I-3)

[化8]



(式中、 R^{13} は R^{11} と同じ意味を表し、 $n2$ は0または1-5の整数を表し、 $n2$ が2以上のとき、複数の R^{13} は同じでも異なってもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式(I-4)

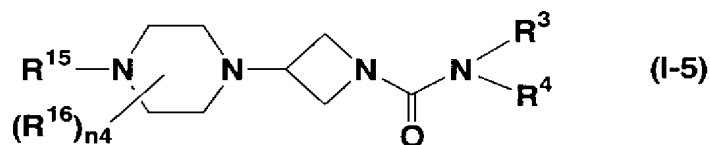
[化9]



(式中、 R^{14} は R^{11} と同じ意味を表し、 $n3$ は0または1-5の整数を表し、 $n3$ が2以上のとき、複数の R^{14} は同じでも異なってもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す

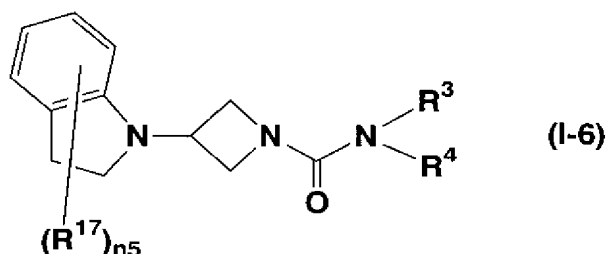
。)、一般式(I-5)

[化10]



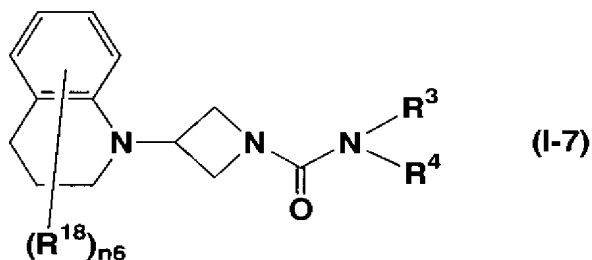
(式中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して R^{11} と同じ意味を表し、 n_4 は0または1-4の整数を表し、 n_4 が2以上のとき、複数の R^{16} は同じでも異なっているもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式(I-6)

[化11]



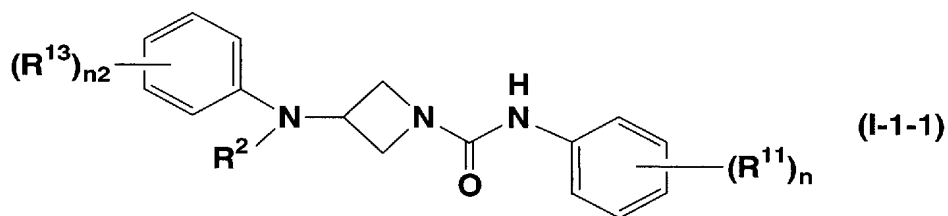
(式中、 R^{17} は R^{11} と同じ意味を表し、 n_5 は0または1-6の整数を表し、 n_5 が2以上のとき、複数の R^{17} は同じでも異なっているもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)および一般式(I-7)

[化12]



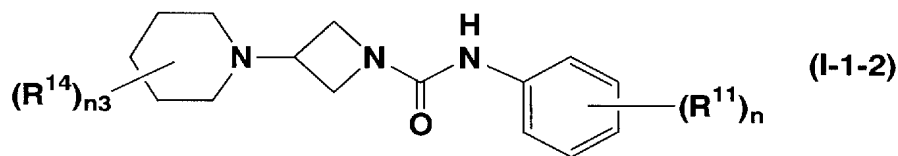
(式中、 R^{18} は R^{11} と同じ意味を表し、 n_6 は0または1-7の整数を表し、 n_6 が2以上のとき、複数の R^{18} は同じでも異なっているもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられ、より好ましい化合物としては、一般式(I-1-1)

[化13]



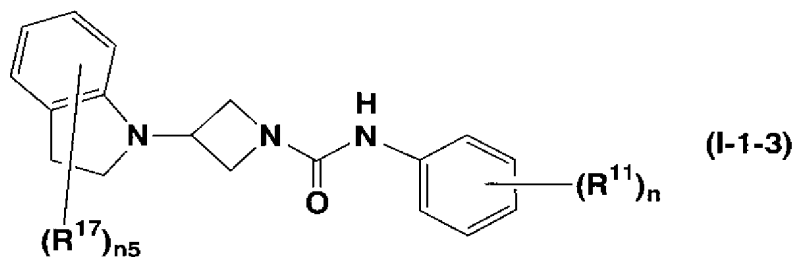
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式(I-1-2)

[化14]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)および一般式(I-1-3)

[化15]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

[0022] 本発明化合物として具体的には、例えば、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[イソブチル(3-メトキシフェニル)アミノ]-N, 2, 2-トリメチルアゼチジン-1-カルボキサミド、メチル 4-[[2-(ヒドロキシメチル)-1-({[3-(2-メチルフェノキシ)フェニル]アミノ}カルボノチオイ)アゼチジン-3-イル](2-フェノキシエチル)アミノ]ベンゾエート、N-[1-[[ブチル(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ](イミノ)メチル]-3-(4-クロロフェニル)アゼチジン-3-イル]-N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-β-アラニン、3-[(2-クロロフェニル)(フェニルスルホニル)アミノ]-1-[[[(2-シアノ-4-ニトロフェニル)アミノ](メトキシイミノ)メチル]アゼチジン-2-カルボン酸、N-{1-[(ベンジルイミノ)(モルホリン-4-イル)メチル]-3-フルオロアゼチジン-3-

イル}-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンスルホンアミド、3-メチル-N-(1-
 -{[4-(メチルスルホニル)ピペラジーン-1-イル]カルボニル}-2-ピリジン-2-イルア
 ゼチジン-3-イル)-N-フェニルブタンアミド、N-ベンジル-3-{[(ベンジルアミノ)
 カルボニル]アミノ}-N-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル)-3-(3, 6-ジヒドロ-2H-
 ピラン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、イソプロピル {1-[(シアノイミノ)(4-
 -メチルピペラジーン-1-イル)メチル]アゼチジン-3-イル}(2-シアノフェニル)カルバ
 メート、N, N-ジメチル-N'-(3-ニトロフェニル)-N'-[1-(2, 3, 4, 7-テトラヒドロ
 -1H-アゼピン-1-イルカルボニル)アゼチジン-3-イル]スルファミド、(4-{[[1-(
 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルカルボニル)アゼチジン-3-イル](モルホリ
 ン-4-イルカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)ボロン酸、3-{[2-イソブチル-3-
 (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]アゼ
 チジン-1-イル}[(フェニルスルホニル)イミノ]メチル}(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
 イルメチル)アミノ]安息香酸、N-[3-(シクロペンチルメチル)-1-(ピロリジン-1-イ
 ルカルボニル)アゼチジン-3-イル]-N', N'-ジメチル-N-(1-フェニルアゼパン-
 3-イル)プロパン-1, 3-ジアミン、メチル 4-[(3-{ベンジル[3-(メチルアミノ)-3-
 オキソプロピル]アミノ}アゼチジン-1-イル)カルボニル]ピペラジーン-1-カルボキシ
 レート、2-[(3-ビフェニル-3-イル-1-{[4-(3-クロロベンゾイル)ピペラジーン-1-
 イル]カルボニル}アゼチジン-3-イル)(シクロヘキシル)アミノ]エタノール、3-[[1-
 [(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)カルボニル]-2-(3-チエニ
 ル)アゼチジン-3-イル](1-ナフチル)アミノ]プロパンニトリル、{1-([2-(1-ナフ
 チル)エチル]アミノ}カルボニル)-3-[(2-フェニルエチル)(4-ピリジン-2-イルフ
 ェニル)アミノ]アゼチジン-3-イル}ホスホン酸、2-[アミノ(イミノ)メチル]-3-[1H-
 インドール-5-イル(フェニル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチ
 ジン-1-カルボキサミド、N-[2-クロロ-6-(ペンチルオキシ)ピリジン-4-イル]-3-
 [イソプロピル(ピリジン-2-イル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド、N-(3, 5-ジ
 フルオロフェニル)-3-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキ
 サミド、3-(3, 5-ジメチルチオモルホリン-4-イル)-N-(4-メチル-1, 3-チアゾー
 ル-2-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、N-(6-メチルピラジン-2-イル)-3-{2

-[3-(メチルチオ)フェニル]-1, 3-チアゾリジン-3-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド、 $N^{3'}$, $N^{3'}$ -ジエチル- $N^{1'}$ -[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシ-1, 3'-ビアゼチジン-1', 3'-ジカルボキサミド、 N -[2-(シクロヘキシルオキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(3, 4-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、 N -(3-ブトキシ-5-クロロフェニル)-3-[(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド、3-[(5-シアノピリジン-2-イル)(シクロプロピル)アミノ]- N -[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(5-アセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)- N -[3-クロロ-5-(メチルチオ)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド、メチル 2-[(1-[(6-クロロピリダジン-4-イル)アミノ]カルボニル}アゼチジン-3-イル)(イソブチル)アミノ]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート、3-[(5-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)(イソプロピル)アミノ]- N' -シアノ- N -(3, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシミダミド、3-{シクロペンチル[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}- N -[6-(フェニルチオ)ピリジン-2-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド、または N -(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-シアノ-3-(5-フルオロ-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド等が挙げられる。

また、実施例に挙げられた化合物は全て好ましい。

- [0023] さらに好ましい化合物としては、例えば N -(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)- N -[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド、 N -(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、 N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)- N -(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド、 N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミドまたは N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-

3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド等が挙げられる。

[0024] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号
[化16]



は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表し、

[化17]



は紙面の手前側(すなわち β -配置)に結合していることを表し、

[化18]



は α -配置、 β -配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表し、

[化19]



は、 α -配置と β -配置の任意の比率の混合物であることを表す。

[0025] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基等には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、またはラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[0026] [塩]

一般式(I)で示される化合物の塩には、非毒性塩や薬理学的に許容される塩等すべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。一般式(I)で示される化合物の適当な塩として、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナト

リウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、または酸付加物塩[無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シユウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等]が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、または酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水またはアルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩や薬理学的に許容される塩に変換される。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、 R^0 基(R^0 基は、C1-8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1-8アルキル基を表す。)によって四級化されたものを表す。

[0027] また、本発明化合物は任意の方法でN-オキシド体にすることができる。N-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。

一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、またはリン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ヒバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等);一般式(I)で示される化

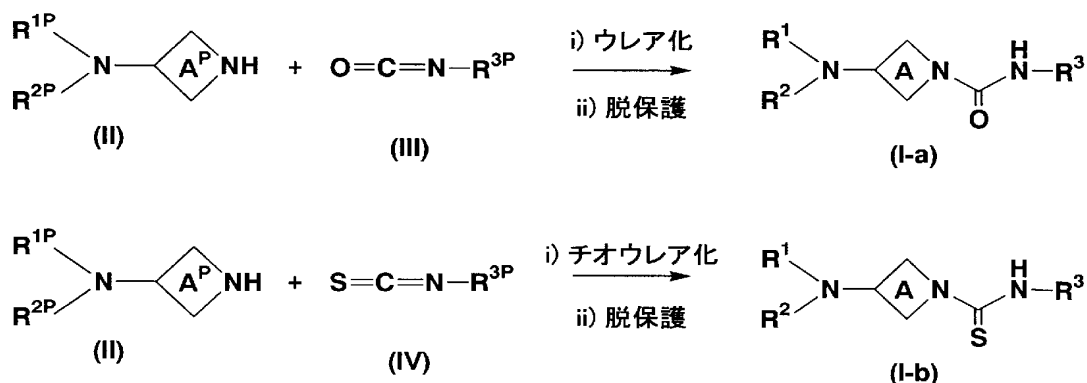
化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)などが挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは溶媒和物または非溶媒和物のいずれであってもよい。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163-198頁に記載されているような、生理的条件下で、一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位体(例えば ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等で標識されていてもよい。

[0028] [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の塩として記載したものが用いられる。

[0029] 一般式(I)で示される化合物のうち、Xが酸素原子または硫黄原子であり、 R^4 が水素原子である化合物は、以下に示す2通りの方法によって製造することができる;

[化20]



[式中、環 A^{P} 、 $R^{1\text{P}}$ 、 $R^{2\text{P}}$ および $R^{3\text{P}}$ はそれぞれ環 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 と同じ意味を表す。ただし、環 A 、 R^1 、 R^2 または R^3 によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

このウレア化反応およびチオウレア化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えばトルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、 N , N -ジメチルホルムアミド等)中、塩基(例えばトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下または非存在下、約 0°C 〜還流温度で行うことができる。

この反応は不活性気体雰囲気下、無水条件下で行うことが好ましい。

[0030] 保護基の脱保護反応は、公知の方法、例えば *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Greene, Wiley, New York, 1999) に記載された方法またはこれらの方法に準じた方法により行われる。例えば、カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、(1)アルカリ加水分解による脱保護反応、(2)酸性条件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シリル基の脱保護反応、(5)金属を用いた脱保護反応、または(6)金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0031] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水

酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、約0〜40℃の温度で行われる。

(2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、約0〜100℃の温度で行われる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒[エーテル系(テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(N, N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の任意の比率の混合溶媒等]中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、約0〜200℃の温度で行われる。

[0032] (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、フッ化物(例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素カリウム、フッ化水素酸等)を用いて、約0〜40℃の温度で行われる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH約4. 2〜7. 2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、約0〜40℃の温度で行われる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体[テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(I

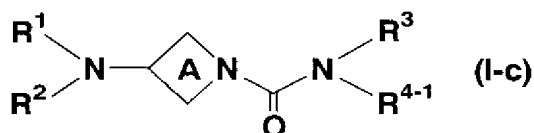
I)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等]を用いて、約0〜40℃の温度で行われる。

[0033] 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

[0034] カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、tert-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、または2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メキシベンジル基、メキシメチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基、またはアセチル(Ac)基が挙げられる。カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, (T. W. Greene, Wiley, New York, 1999)に記載されたものが用いられる。

[0035] 一般式(I)で示される化合物のうち、Xが酸素原子であり、R⁴が水素原子以外である化合物、すなわち一般式(I-c)

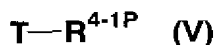
[化21]



[式中、 R^{4-1} は置換基を有していてもよい炭化水素基、 $-SO_2 R^5$ 基または置換基を有していてもよい複素環基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

は、一般式(I-a)で示される化合物と一般式(V)

[化22]



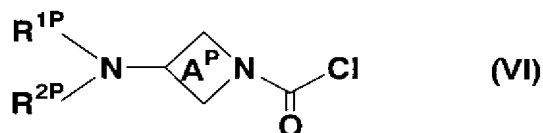
[式中、 R^{4-1P} は R^{4-1} と同じ意味を表し、Tは脱離基(例えば、ハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)を表す。ただし、 R^{4-1} によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。]
で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0036] この反応は公知であり、例えば有機溶媒(例えばテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン等)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、tert-ブトキシカリウム、tert-ブトキシナトリウム等)を用いて、ホスフィン系試薬[トリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、ジ-tert-ブチルホスフィノー-2-ビフェニル等]の存在下または非存在下、金属錯体[テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等]の存在下または非存在下、約0℃〜還流温度で行われる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行うことができる。

[0037] また一般式(I-c)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物を塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等)存在下、ホスゲンまたはトリホスゲンと反応させて製造した一般式(VI)

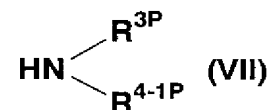
[化23]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物と、一般式(VII)

[化24]



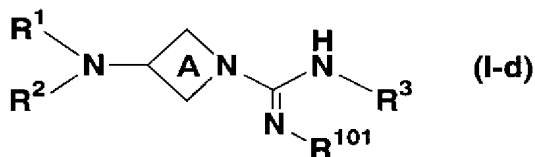
[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば有機溶媒(例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等)中、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等)の存在下、約-78℃〜還流温度で行われる。

[0038] 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^4 が水素原子であって、Xが置換されていてもよい窒素原子である化合物、すなわち一般式(I-d)

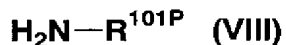
[化25]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、一般式(I-b)で示される化合物をハロゲン化アルキル(例えばヨウ化メチル等)と反応させて得られるイソチオウレア体と、一般式(VIII)

[化26]



[式中、 $\text{R}^{101\text{P}}$ は R^{101} と同じ意味を表す。ただし、 R^{101} によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。]

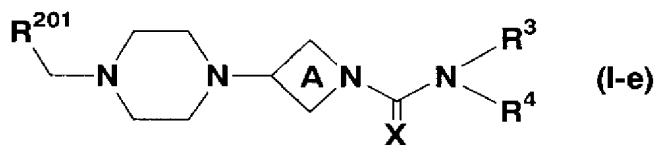
で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば有機溶媒(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド等)中、塩基(例えばトリエチルアミン等)を用いて、室温〜還流温度で行われる。

脱保護反応は、前記した方法によって行われる。

[0039] 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 および R^2 が隣接する窒素原子と一緒になってピペラジン環を形成する化合物、すなわち一般式(I-e)

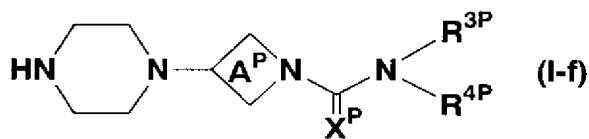
[化27]



[式中、 R^{201} は置換基を有していてもよい炭化水素基または任意の置換基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、前記した方法により製造した一般式(I-f)

[化28]



[式中、 X^P はXと同じ意味を表す。ただし、Xによって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物と一般式(IX)

[化29]



[式中、 R^{201P} は R^{201} と同じ意味を表す。ただし、 R^{201} によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護さ

れているものとする。]

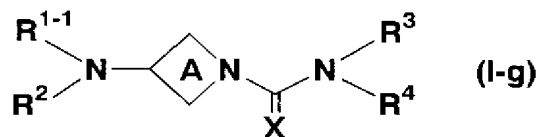
で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等)中、三級アミン(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)および／または酸(例えば酢酸等)を用いるかまたは用いないで、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下、約0〜40℃の温度で行われる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行うことができる。

[0040] 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^{1-1} が置換されていてもよい炭化水素基を表す化合物、すなわち、一般式(I-g)

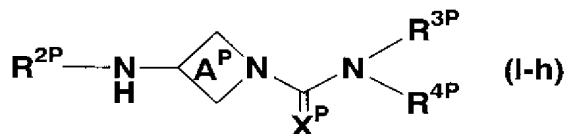
[化30]



[式中、 R^{1-1} は置換されていてもよい炭化水素基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、前記した方法により製造した一般式(I-h)

[化31]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物と、一般式(X)

[化32]



[式中、 R^{1-1P} は R^{1-1} と同じ意味を表す。ただし、 R^{1-1} によって表される基に含まれるカ

ルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

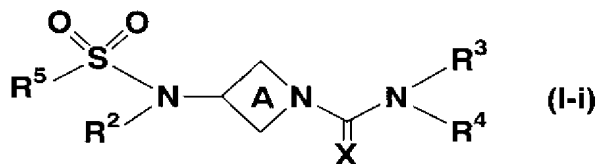
で示される化合物をアルキル化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このアルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒(N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、塩基(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)存在下あるいは非存在下、ハロゲン化(C1-6)アルキルまたはハロゲン化ベンジルを用いて、約0-40°Cで反応させることによって行われる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行うことができる。

[0041] 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 基を表す化合物、すなわち、一般式(I-i)

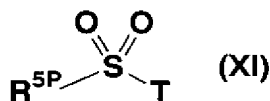
[化33]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、前記した一般式(I-h)で示される化合物と一般式(XI)で示される化合物

[化34]



[式中、 R^{5P} は R^5 と同じ意味を表す。ただし、 R^5 によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物をスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に

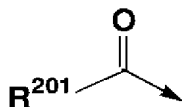
付すことにより製造することができる。

このスルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル等)中または無溶媒で、酸ハライド(オキザリルクロリド、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン等)と約 -20°C 〜還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基[ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等]の存在下、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと約 0°C 〜 40°C で反応させることにより行われる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行うことができる。

[0042] 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が

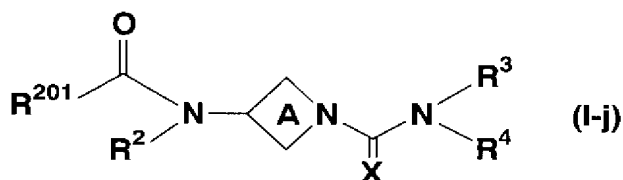
[化35]



[式中、 R^{201} は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物、すなわち、一般式(I-j)

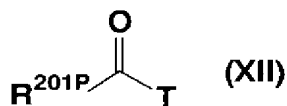
[化36]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、前記した一般式(I-h)で示される化合物と一般式(XII)で示される化合物

[化37]



[式中、 R^{201P} は R^{201} と同じ意味を表す。ただし、 R^{201} によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

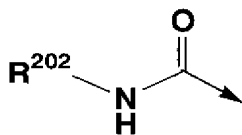
で示される化合物をアシル化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このアシル化反応は公知であり、例えば有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等)中、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、約 -78°C 〜還流温度で反応させることによって行われる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行うことができる。

[0043] 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が

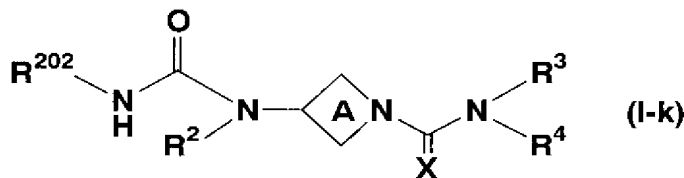
[化38]



[式中、 R^{202} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。]

で示される化合物、すなわち、一般式(I-k)

[化39]



[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、前記した一般式(I-h)で示される化合物と一般式(XIII)で示される化合物

[化40]



[式中、 R^{202P} は R^{202} と同じ意味を表す。ただし、 R^{202} によって表される基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

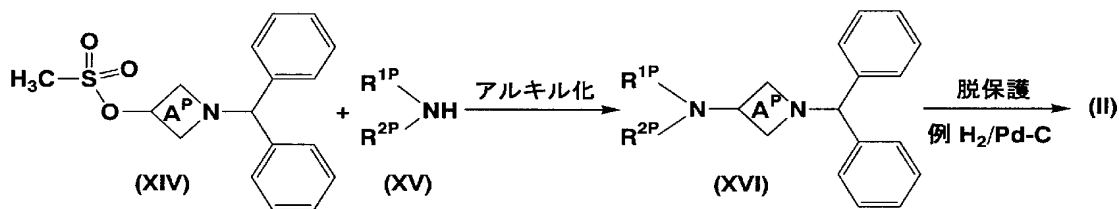
で示される化合物をウレア化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このウレア化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様に行うことができる。

[0044] 出発原料または試薬として用いる一般式(II)～(XIII)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)、または米国特許5968923明細書に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

例えば一般式(II)で示される化合物は、以下の反応によって製造することができる。

[化41]



[反応工程式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]

[0045] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行うことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー(例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等)に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂ある

いはカラムクロマトグラフィー、洗浄または再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

[0046] [毒性]

一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ(以下、本発明化合物と略記することがある。)の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[0047] [医薬品への適応]

本発明化合物はEDG-5拮抗作用するため、EDG-5介在性疾患、例えば、血管の収縮に起因する疾患(例えば、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、冠動脈攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧亢進症または静脈瘤等)、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、呼吸器系疾患(例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等)、腎症、糖尿病または高脂血症等の予防および／または治療に有用である。

本発明化合物は、(1)該本発明化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、(2)該本発明化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または(3)該本発明化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

[0048] 本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時に投与することおよび時間差をおいて投与することの両方が含まれる。また、時間差をおいて投与する際には、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0049] 該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤としては、例えばカルシウム拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、血管拡張薬、Rhoキナーゼ阻害薬、硝酸薬、キサンチン誘導体、プロスタグランジン類、アンジオテンシンII拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害

薬、プロスタサイクリン製剤、 β -ブロッカー、 β 作動薬、抗コリン薬、血栓溶解薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン A_2 受容体拮抗薬、抗酸化薬、ラジカルスカベンジャー、ポリADPリボース合成酵素(PARP)阻害薬、アストロサイト機能改善薬、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、ステロイド薬、アルドステロン拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、サイトカイン阻害薬、フォルスコリン製剤、エラスターゼ阻害薬、メタロプロテアーゼ阻害薬、去痰薬または抗生物質等が挙げられるが、これらに限定されない。また、これら他の薬剤は、本発明の化合物が適用される疾患に応じ、適宜選択されることが好ましい。

[0050] 他の薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1重量部に対し、他の薬剤を約0.01〜100重量部用いればよい。他の薬剤は上記に示す同種群および異種群から任意に選択される1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。

[0051] 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

本発明化合物の脳血管攣縮性疾患または心血管攣縮性疾患等に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、カルシウム拮抗薬、血栓溶解薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、エンドセリン拮抗薬、抗酸化薬、ラジカルスカベンジャー、PARP阻害薬、アストロサイト機能改善薬、血管拡張薬、またはRhoキナーゼ阻害薬等が挙げられる。

[0052] 本発明化合物の高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンI拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、プロスタグランジン類(以下、PGまたはPG類と略記することがある。)またはアルドステロン拮抗薬等が挙げられる。

例えば、本発明化合物の肺高血圧に対する予防および／または治療効果の補完

および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、エンドセリン拮抗薬またはプロスタサイクリン製剤等が挙げられる。

- [0053] 例えば、本発明化合物の狭心症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、硝酸薬、 β ブロッカー、カルシウム拮抗薬または血管拡張薬等が挙げられる。

例えば、本発明化合物の気管支喘息または慢性閉塞性肺疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、ステロイド薬、 β 作動薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン A_2 受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターゼ阻害薬、メタロプロテアーゼ阻害薬、去痰薬または抗生物質等が挙げられる。

- [0054] カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベプリジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸ロメリジンまたは塩酸エホニジピン等が挙げられる。

血栓溶解薬としては、例えばアルテプラザーゼ、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、ナサルプラザーゼ、ナテプラザーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、パミテプラザーゼまたはモンテプラザーゼ等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレルまたはイミドロダストナトリウム等が挙げられる。

ラジカスキャベンジャーとしては、例えばラジカット等が挙げられる。

PARP阻害薬としては、例えば3-アミノベンズアミドまたは1, 3, 7-トリメチルキサンチン（カフェイン）、PD-141076またはPD-141703等が挙げられる。

アストロサイト機能改善薬としては、例えばONO-2506等が挙げられる。

Rhoキナーゼ阻害薬としては、例えば塩酸ファスジル等が挙げられる。

- [0055] アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはテルミサルタン等が挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばアラセプリル、塩酸イミダプリル

、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、塩酸ベナゼプリル、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、マレイン酸エナラプリルまたはリシノプリル等が挙げられる。

利尿薬としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルンド、スピロノラクトンまたはアミノフィリン等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ4阻害薬としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396またはIC-485等が挙げられる。

[0056] プロスタグランジン類(PG)としては、例えばPG受容体アゴニストまたはPG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、例えばPGE受容体(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)またはトロンボキサン受容体(TP)等が挙げられる。

アルドステロン拮抗薬としては、例えば、ドロスピレノン、メルチラポン、カンレノ酸カリウム、カンレノン、エプレレノンまたはZK-91587等が挙げられる。

プロスタサイクリン製剤としては、例えば、トレブロスチニルナトリウム、エボプロステノールナトリウムまたはベラプロストナトリウム等が挙げられる。

硝酸薬としては、例えば、亜硝酸アミル、ニトログリセリンまたは硝酸イソソルビド等が挙げられる。

[0057] β ブロッカーとしては、例えば、塩酸アルプレノロール、塩酸ブプラノロール、塩酸ブフェトロール、塩酸コクスプレノロール、アテノロール、フマル酸ビソプロロール、塩酸ベキタソロール、塩酸ベバントロール、酒石酸メプロロール、塩酸アセプトロール、塩酸セリプロロール、ニプラジロール、塩酸チリソロール、ナドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、ピンドロール、塩酸ブニトロロール、塩酸アロチノロールまたはカルベジロール等が挙げられる。

血管拡張薬としては、例えば、塩酸ジルチアゼム、塩酸トリメタジジン、ジピリダモー

ル、塩酸エタノフェン、塩酸ジラゼプ、トラピジルまたはニコランジル等が挙げられる。

- [0058] ステロイド薬としては、内服薬または注射剤として、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤のステロイド薬としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾンスレプタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

- [0059] β 作動薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R、R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BII L-284、ONO-4057等が挙げられる。

- [0060] トロンボキサン₂受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、

アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

[0061] キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト(商品名アイピーディ)等が挙げられる。

エラスターゼ阻害薬としては、例えば、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシソール、カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸アンブロキシゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

エンドセリン拮抗薬としては、例えば、BE-18257B、BQ-123、FR139317、ボセンタン、SB209670等が挙げられる。

メタロプロテアーゼ阻害剤としては、例えばKB-R7785、S-3536等が挙げられる。

[0062] 抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が

挙げられる。吸入の抗生剤としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0063] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、約100 μ gから約1000mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、約50 μ gから約500mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日約1時間から約24時間の範囲で静脈内に持続投与されることが好ましい。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

[0064] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、例えば経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤または非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルまたはソフトカプセル等が挙げられる。

このような内服用固形剤においては、例えばひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等)などと混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、固形剤は、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒド

ロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆されていてもよいし、また2以上の層で被覆されていてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- [0065] 経口投与のための内服液剤には、例えば薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が含まれる。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、または点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

- [0066] 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤等から選ばれる1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。

- [0067] ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤等から選ばれる1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。
- [0068] クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤等から選ばれる1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。
- [0069] 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤およびかぶれ防止剤等から選ばれる1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。
- [0070] 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつま

たはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤およびかぶれ防止剤等から選ばれる1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0071] リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤および懸濁化剤等から選ばれる1種または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

噴霧剤、吸入剤、またはスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2, 868, 691号および同第3, 095, 355号に詳しく記載されている。

[0072] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液または用時溶剤に溶解もしくは懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはエタノールのようなアルコール類等あるいはそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤または保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液もしくは用時溶解型点眼液または眼軟膏が含まれる。

[0073] これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上

の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等、あるいはそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（例えば、ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）または安定化剤（例えば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- [0074] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）または吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

- [0075] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸またはその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）または吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤または腔内投与のためのペッ

サリー等が含まれる。

[0076] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

NMRデータは特に記載しない限り、 ^1H -NMRのデータである。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は測定に使用した溶媒を示す。

MSは特に記載していなければESI(エレクトロスプレーイオン)法を用い、陽イオン(pos.)のみの検出を行った。

[0077] HPLCの条件は、以下の通りである。

(1) 条件A(分析)

使用機器: Waters LC/MS

カラム: Xterra(登録商標) MS C_{18} 5 μm , 4.6 x 50 mm I. D.

流速: 3 mL / min

溶媒: A液: 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1% トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

[表1]

Time (min)	A液	B液
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

[0078] (2) 条件B(分析)

使用機器: Waters LC/MS

カラム: Xterra(登録商標) MS C_{18} 5 μm , 4.6 x 50mm I. D.

流速: 3 mL / min

溶媒: A液: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液

B液: アセトニトリル

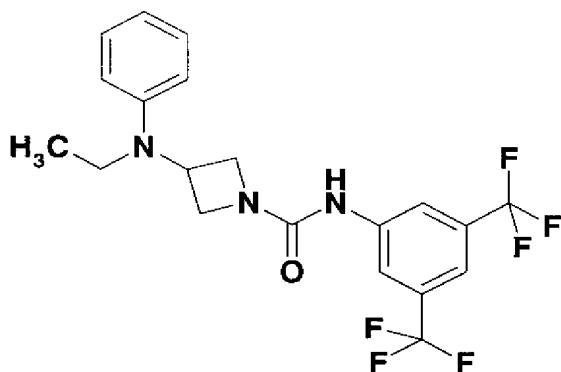
[表2]

Time (min)	A液	B液
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
7	95	5

HPCLは特に条件を記載していない場合、条件Aで測定を行った。

[0079] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行うコンピュータプログラム、ACD/NameまたはACD/Nameバッチ (ともに登録商標、Advanced Chemistry Development Inc. 社製) を用いるか、またはIUPAC命名法に準じて命名した。例えば、

[化42]



で示される化合物は、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミドと命名された。

[0080] 実施例1

tert-ブチル 4-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート(7.7 g)のアセトニトリル(100 mL)溶液に、炭酸カリウム(26 g)を加え、室温で1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル メタンスルホネート(12.05 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)懸濁液を滴下し、100℃で4時間攪拌後、濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:2)に付し、tert-ブチル メチル エーテルで洗浄し、濾取することにより、下記物性値を有する標題化合物(10.68 g)を得た。

TLC:Rf 0.55 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

[0081] 実施例2

tert-ブチル 4-アゼチジン-3-イルピペラジン-1-カルボキシレート

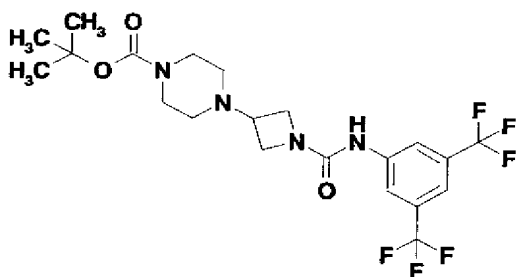
アルゴン雰囲気下、20%水酸化パラジウム(1.74 g, wet)のメタノール(5 mL)懸濁液に、実施例1で製造した化合物(8.68 g)のメタノール(50 mL)/酢酸(8.5 mL)溶液を加え、5気圧の水素雰囲気下において5時間攪拌した。反応溶液をろ過し、濃縮し、tert-ブチル メチル エーテルを加え、水で抽出した。水層に5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(5.1 g)を得た。

TLC:Rf 0.41 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1)。

[0082] 実施例3

tert-ブチル 4-[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

[化43]



実施例2で製造した化合物(986 mg)のテトラヒドロフラン(12 mL)溶液に、室温で1-イソシアネート-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.85 mL)を滴下し、30分攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(1.413 g)を得た。

TLC:Rf 0.21 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.47 (s, 9H), 2.34 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.98 (dd, J=8.00, 5.50Hz, 2H), 4.11 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.91 (s, 2H)。

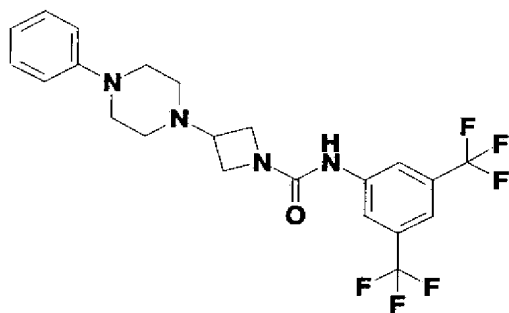
[0083] 実施例3(1)～3(809)

実施例2で製造した化合物の代わりに相当するアゼチジン誘導体を用いて、1-イソシアネート-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンの代わりに、相当するイソシアネート誘導体を用いて、実施例3と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例3(1)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

[化44]



TLC:Rf 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.58 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 4.04 (dd, J=8.00, 5.00Hz, 2H), 4.15 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.92 (s, 2H)。

[0084] 実施例3(2)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.22 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.62 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 3.36 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.04 (dd, J=8.00, 5.00Hz, 2H), 4.14 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.88 (d, J=7.50Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.93 (s, 2H)。

[0085] 実施例3(3)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.29 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.55 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.02 (dd, J=8.00, 5.00Hz, 2H), 4.13 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.45 (m, 3H), 6.55 (m, 1H), 7.19 (t, J=8.00Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.92 (s, 2H)。

[0086] 実施例3(4)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.17 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.58 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (dd, J=8.00, 5.00Hz, 2H), 4.14 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.85 (d, J=9.00Hz, 2H), 6.91 (d, J=9.00Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.92 (s, 2H)。

[0087] 実施例3(5)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.39 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.56 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 4.03 (dd, J=8.00, 5.00Hz, 2H), 4.15 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.92 (s, 2H)。

[0088] 実施例3(6)

N-(2-エチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.26 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:2);

NMR(CDCl₃): δ 1.24 (t, J=7.50Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (m, 10H), 3.21 (m, 1H), 3.89 (dd, J=8.00, 5.50Hz, 2H), 4.00 (t, J=8.00Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.00Hz, 1H)。

[0089] 実施例3(7)

N-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.23 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:2);

NMR(CDCl₃): δ 2.20 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.43 (m, 8H), 3.18 (m, 1H), 3.87 (dd, J=8.00, 5.50Hz, 2H), 3.97 (t, J=8.00Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.00Hz, 1H)。

[0090] 実施例3(8)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.21 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:2);

NMR(CDCl₃): δ 2.32 (s, 3H), 2.47 (m, 8H), 3.25 (m, 1H), 3.96 (dd, J=8.00, 5.50Hz, 2H), 4.08 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.00Hz, 1H), 7.64 (m, 2H)。

[0091] 実施例3(9)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.21 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:2);

NMR(CDCl₃): δ 2.27 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (m, 8H), 3.22 (m, 1H), 3.92 (dd, J=8.00, 5.50Hz, 2H), 4.03 (t, J=8.00Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.00 (s, 2H)。

[0092] 実施例3(10)

メチル 3-([3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

TLC:Rf 0.16 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:2);

NMR(CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H), 2.51 (m, 8H), 3.26 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (dd, J=8.00, 5.00Hz, 2H), 4.08 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.36 (t, J=8.00Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.86 (m, 1H)。

[0093] 実施例3(11)

N-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.68 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:2);

NMR(CDCl₃): δ 1.83 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.90 (dd, J=8.00, 5.00Hz, 2H), 4.02 (t, J=8.00Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.00Hz, 1H)。

[0094] 実施例3(12)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.82 (m, 6H), 2.52 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.95 (dd, J=8.24, 7.87Hz, 2H), 4.06 (t, J=7.87Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.98 (t, J=1.83Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (d, J=1.83Hz, 2H)。

[0095] 実施例3(13)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.61 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 3.00 (t, J=8.24Hz, 2H), 3.43 (t, J=8.24Hz, 2H), 4.28 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 6.39 (d, J=7.69Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.07 (t, J=7.69Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.87 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.06Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.68 (s, 1H)。

[0096] 実施例3(14)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.73 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 3.01 (t, J=8.24Hz, 2H), 3.43 (t, J=8.24Hz, 2H), 4.25 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 6.38 (d, J=7.88Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.01 (t, J=1.83Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.88 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.32Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.83 Hz, 2H)。

[0097] 実施例3(15)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.82 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 3.02 (t, J=8.05Hz, 2H), 3.45 (t, J=8.05Hz, 2H), 4.31 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 6.40 (d, J=7.69Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.32Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.93 (s, 2H)。

[0098] 実施例3(16)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.59 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.99 (t, J=8.06Hz, 2H), 3.42 (t, J=8.06Hz, 2H), 4.22 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 6.38 (d, J=7.69Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.11 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 7.32 (m, 2H)。

[0099] 実施例3(17)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.82 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.91 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.31 (t, J=7.50Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.76 (d, J=7.87Hz, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7

. 91 (s, 2H)。

[0100] 実施例3(18)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0. 86 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 1. 05 (t, J=7. 14Hz, 3H), 3. 35 (q, J=7. 14Hz, 2H), 3. 98 (m, 2H), 4. 29 (t, J=7. 69Hz, 2H), 4. 40 (m, 1H), 6. 42 (s, 1H), 6. 75 (d, J=7. 32Hz, 2H), 6. 90 (t, J=7. 32Hz, 1H), 7. 26 (m, 2H), 7. 49 (s, 1H), 7. 90 (s, 2H)。

[0101] 実施例3(19)

3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0. 60 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(CDCl₃): δ 2. 54 (m, 4H), 3. 21 (m, 4H), 3. 30 (m, 1H), 4. 00 (dd, J=7. 69, 5. 31Hz, 2H), 4. 12 (t, J=7. 69Hz, 2H), 6. 19 (s, 1H), 6. 89 (d, J=8. 42Hz, 2H), 7. 12 (d, J=8. 42Hz, 2H), 7. 29 (d, J=7. 87Hz, 1H), 7. 39 (t, J=7. 87Hz, 1H), 7. 64 (d, J=7. 87Hz, 1H), 7. 66 (s, 1H)。

[0102] 実施例3(20)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0. 64 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(CDCl₃): δ 2. 27 (s, 6H), 2. 55 (m, 4H), 3. 21 (m, 4H), 3. 27 (m, 1H), 3. 96 (dd, J=8. 06, 5. 31Hz, 2H), 4. 07 (t, J=8. 06Hz, 2H), 5. 92 (s, 1H), 6. 68 (s, 1H), 6. 89 (d, J=8. 24Hz, 2H), 7. 02 (s, 2H), 7. 12 (d, J=8. 24Hz, 2H)。

[0103] 実施例3(21)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

TLC:Rf 0.48 (ヘキサン:酢酸エチル=3:7);

NMR(CDCl₃): δ 2.56 (t, J=4.95Hz, 4H), 3.21 (t, J=4.95Hz, 4H), 3.32 (m, 1H), 4.03 (dd, J=8.32, 5.13Hz, 2H), 4.14 (t, J=8.32Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.89 (d, J=9.15Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.15Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.92 (s, 2H)。

[0104] 実施例3(22)

N-フェニル-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.36; MS:421 (M+H)⁺。

実施例3(23)

N-ブチル-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.31; MS:401 (M+H)⁺。

[0105] 実施例3(24)

N-(4-クロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.44; MS:457, 455 (M+H)⁺。

実施例3(25)

N-(3-クロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.44; MS:457, 455 (M+H)⁺。

[0106] 実施例3(26)

N-シクロヘキシル-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:427 (M+H)⁺。

実施例3(27)

N-(2-クロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:457, 455 (M+H)⁺。

[0107] 実施例3(28)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.53; MS:491, 489 (M+H)⁺。

実施例3(29)

3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.51; MS:489 (M+H)⁺。

[0108] 実施例3(30)

N-(2-メトキシフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:451 (M+H)⁺。

実施例3(31)

N-ヘキシル-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.45; MS:429 (M+H)⁺。

[0109] 実施例3(32)

N-(3-メトキシフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.36; MS:452 (M+H)⁺。

実施例3(33)

N-(4-メトキシフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:451 (M+H)⁺。

[0110] 実施例3(34)

3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.42; MS:489 (M+H)⁺。

実施例3(35)

N-(2,4-ジクロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.47; MS:491, 489 (M+H)⁺。

[0111] 実施例3(36)

エチル N-[(3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-イル)カルボニル]グリシネート

HPLC保持時間(分):3.22; MS:431 (M+H)⁺。

実施例3(37)

N-(2-フルオロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:439 (M+H)⁺。

[0112] 実施例3(38)

N-(3-フルオロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:439 (M+H)⁺。

実施例3(39)

N-ベンジル-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:435 (M+H)⁺。

[0113] 実施例3(40)

N-(4-フルオロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:439 (M+H)⁺。

実施例3(41)

3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.53; MS:489 (M+H)⁺。

[0114] 実施例3(42)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.56; MS:491, 489 (M+H)⁺。

実施例3(43)

N-(2,5-ジクロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.47; MS:491, 489 (M+H)⁺。

[0115] 実施例3(44)

N-ペンチル-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:415 (M+H)⁺。

実施例3(45)

N-(2,6-ジクロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:491, 489 (M+H)⁺。

[0116] 実施例3(46)

N-(2-フェニルエチル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:449 (M+H)⁺。

実施例3(47)

N-(2,3-ジクロロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.47; MS:491, 489 (M+H)⁺。

[0117] 実施例3(48)

N-(3-シアノフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 36; MS: 446 (M+H)⁺。

実施例3(49)

エチル 4-{[(3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾエート

HPLC保持時間(分): 3. 44; MS: 493 (M+H)⁺。

[0118] 実施例3(50)

N-(4-フェノキシフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 56; MS: 513 (M+H)⁺。

実施例3(51)

エチル 3-{[(3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾエート

HPLC保持時間(分): 3. 44; MS: 493 (M+H)⁺。

[0119] 実施例3(52)

N-イソプロピル-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 23; MS: 387 (M+H)⁺。

実施例3(53)

N-(3-フェノキシフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 60; MS: 513 (M+H)⁺。

[0120] 実施例3(54)

N-(4-シアノフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 34; MS: 446 (M+H)⁺。

実施例3(55)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 44; MS:457 (M+H)⁺。

[0121] 実施例3(56)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 67; MS:557 (M+H)⁺。

実施例3(57)

N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 56; MS:534, 507 (M+H)⁺。

[0122] 実施例3(58)

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 51; MS:475, 473 (M+H)⁺。

実施例3(59)

N-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 58; MS:505 (M+H)⁺。

[0123] 実施例3(60)

N-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 64; MS:519 (M+H)⁺。

実施例3(61)

N-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル)-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 44; MS:492, 490 (M+H)⁺。

[0124] 実施例3(62)

3-(ジメチルアミノ)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.98; MS: 228 (M+H)⁺。

実施例3(63)

3-(ジメチルアミノ)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.05(条件B); MS: 238 (M+H)⁺。

[0125] 実施例3(64)

3-(ジメチルアミノ)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.84; MS: 234 (M+H)⁺。

実施例3(65)

3-(ジメチルアミノ)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.66; MS: 254 (M+H)⁺。

[0126] 実施例3(66)

3-(ジメチルアミノ)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.13; MS: 523 (2M+H)⁺, 262 (M+H)⁺。

実施例3(67)

N-(3-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.96; MS: 256, 254 (M+H)⁺。

[0127] 実施例3(68)

3-(ジメチルアミノ)-N-(2,5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.85; MS: 248 (M+H)⁺。

実施例3(69)

N-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.94; MS: 256, 254 (M+H)⁺。

[0128] 実施例3(70)

N-ベンジル-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.01(条件B); MS: 234 (M+H)⁺。

実施例3(71)

3-(ジメチルアミノ)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.91; MS:539 (2M+H)⁺, 270 (M+H)⁺。

[0129] 実施例3(72)

3-(ジメチルアミノ)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.06; MS:539 (2M+H)⁺, 270 (M+H)⁺。

実施例3(73)

3-(ジメチルアミノ)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.10; MS:595 (2M+H)⁺, 298 (M+H)⁺, 144

。

[0130] 実施例3(74)

3-(ジメチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.96; MS:495 (2M+H)⁺, 248 (M+H)⁺。

実施例3(75)

3-(ジメチルアミノ)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.83; MS:234 (M+H)⁺。

[0131] 実施例3(76)

N-シクロヘキシル-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.67; MS:226 (M+H)⁺。

実施例3(77)

3-(ジメチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.05(条件B); MS:495 (2M+H)⁺, 248 (M+H)⁺

。

[0132] 実施例3(78)

3-(ジメチルアミノ)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.89; MS:264 (M+H)⁺。

実施例3(79)

3-(ジメチルアミノ)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.86; MS:264 (M+H)⁺。

[0133] 実施例3(80)

3-(ジメチルアミノ)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.83; MS: 248 (M+H)⁺。

実施例3(81)

3-(ジメチルアミノ)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.07; MS: 575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

[0134] 実施例3(82)

N-シクロペンチル-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.93(条件B); MS: 212 (M+H)⁺。

実施例3(83)

3-(ジメチルアミノ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.86; MS: 248 (M+H)⁺。

[0135] 実施例3(84)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.15; MS: 577, 575 (2M+H)⁺, 290, 288 (M+H)⁺。

実施例3(85)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.30; MS: 356 (M+H)⁺。

[0136] 実施例3(86)

3-(ジメチルアミノ)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.21; MS: 623 (2M+H)⁺, 312 (M+H)⁺。

実施例3(87)

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.93; MS: 256 (M+H)⁺。

[0137] 実施例3(88)

3-(ジメチルアミノ)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.00(条件B); MS:499 (2M+H)⁺, 250 (M+H)⁺

。

実施例3(89)

3-(ジメチルアミノ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.00; MS:495 (2M+H)⁺, 248 (M+H)⁺。

[0138] 実施例3(90)

3-(ジメチルアミノ)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.72; MS:238 (M+H)⁺。

実施例3(91)

メチル 3-([3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):2.87; MS:555 (2M+H)⁺, 278 (M+H)⁺。

[0139] 実施例3(92)

3-(ジメチルアミノ)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.96; MS:531 (2M+H)⁺, 266 (M+H)⁺。

実施例3(93)

3-(ジエチルアミノ)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.00(条件B); MS:214 (M+H)⁺。

[0140] 実施例3(94)

エチル N-{[3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}グリシネート

HPLC保持時間(分):2.93(条件B); MS:258 (M+H)⁺。

実施例3(95)

3-(ジエチルアミノ)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.05; MS:256 (M+H)⁺。

[0141] 実施例3(96)

3-(ジエチルアミノ)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.78; MS:266 (M+H)⁺。

実施例3(97)

3-(ジエチルアミノ)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.93; MS:523 (2M+H)⁺, 262 (M+H)⁺。

[0142] 実施例3(98)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.83; MS:282 (M+H)⁺。

実施例3(99)

3-(ジエチルアミノ)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

[0143] 実施例3(100)

N-(3-クロロフェニル)-3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:563 (2M+H)⁺, 284, 282 (M+H)⁺。

。

実施例3(101)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2,5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.94; MS:551 (2M+H)⁺, 276 (M+H)⁺。

[0144] 実施例3(102)

N-(4-クロロフェニル)-3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.02; MS:284, 282 (M+H)⁺。

実施例3(103)

N-ベンジル-3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.73; MS:262 (M+H)⁺。

[0145] 実施例3(104)

3-(ジエチルアミノ)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:595 (2M+H)⁺, 298 (M+H)⁺。

実施例3(105)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 11; MS:595 (2M+H)⁺, 298 (M+H)⁺。

[0146] 実施例3(106)

3-(ジエチルアミノ)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 15; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺, 172
。

実施例3(107)

3-(ジエチルアミノ)-N-(3, 4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 03; MS:551 (2M+H)⁺, 276 (M+H)⁺。

[0147] 実施例3(108)

3-(ジエチルアミノ)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 91; MS:262 (M+H)⁺。

実施例3(109)

N-シクロヘキシル-3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 82; MS:254 (M+H)⁺。

[0148] 実施例3(110)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2, 6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 78; MS:276 (M+H)⁺。

実施例3(111)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 97; MS:583 (2M+H)⁺, 292 (M+H)⁺。

[0149] 実施例3(112)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 90; MS:551 (2M+H)⁺, 276 (M+H)⁺。

実施例3(113)

3-(ジエチルアミノ)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 93; MS:583 (2M+H)⁺, 292 (M+H)⁺。

[0150] 実施例3(114)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.92; MS:276 (M+H)⁺。

実施例3(115)

3-(ジエチルアミノ)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.23(条件B); MS:495 (2M+H)⁺, 248 (M+H)⁺。
。

[0151] 実施例3(116)

N-(2-クロロフェニル)-3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.81; MS:282 (M+H)⁺。

実施例3(117)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.24(条件B); MS:266 (M+H)⁺。

[0152] 実施例3(118)

3-(ジエチルアミノ)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.13; MS:316 (M+H)⁺。

実施例3(119)

N-シクロペンチル-3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.14(条件B); MS:240 (M+H)⁺。

[0153] 実施例3(120)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.93; MS:551 (2M+H)⁺, 276 (M+H)⁺。

実施例3(121)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.21; MS:633, 631 (2M+H)⁺, 318, 316 (M+H)⁺。

[0154] 実施例3(122)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 38; MS:384 (M+H)⁺。

実施例3(123)

3-(ジエチルアミノ)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 26; MS:679 (2M+H)⁺, 340 (M+H)⁺。

[0155] 実施例3(124)

3-(ジエチルアミノ)-N-(3, 5-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 00; MS:284 (M+H)⁺。

実施例3(125)

3-(ジエチルアミノ)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 74; MS:278 (M+H)⁺。

[0156] 実施例3(126)

3-(ジエチルアミノ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 05; MS:551 (2M+H)⁺, 276 (M+H)⁺。

実施例3(127)

3-(ジエチルアミノ)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 87; MS:266 (M+H)⁺。

[0157] 実施例3(128)

メチル 3-([3-(ジエチルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):2. 93; MS:611 (2M+H)⁺, 306 (M+H)⁺。

実施例3(129)

3-(ジエチルアミノ)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 01; MS:587 (2M+H)⁺, 294 (M+H)⁺。

[0158] 実施例3(130)

3-(ジエチルアミノ)-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 65; MS:262 (M+H)⁺。

実施例3(131)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.37(条件B); MS: 242 (M+H)⁺。

[0159] 実施例3(132)

エチル N-[[3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}グリシネート

HPLC保持時間(分): 3.31(条件B); MS: 286 (M+H)⁺。

実施例3(133)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.11; MS: 284 (M+H)⁺。

[0160] 実施例3(134)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.93; MS: 294 (M+H)⁺。

実施例3(135)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.01; MS: 290 (M+H)⁺。

[0161] 実施例3(136)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.95; MS: 310 (M+H)⁺。

実施例3(137)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.24; MS: 635 (2M+H)⁺, 318 (M+H)⁺。

[0162] 実施例3(138)

N-(3-クロロフェニル)-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.08; MS: 312, 310 (M+H)⁺。

実施例3(139)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2,5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサ

ミド

HPLC保持時間(分):3.02; MS:304 (M+H)⁺。

[0163] 実施例3(140)

N-(4-クロロフェニル)-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.09; MS:312, 310 (M+H)⁺。

実施例3(141)

N-ベンジル-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.89; MS:290 (M+H)⁺。

[0164] 実施例3(142)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.06; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺。

実施例3(143)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.16; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺。

[0165] 実施例3(144)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.22; MS:354 (M+H)⁺。

実施例3(145)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.10; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

[0166] 実施例3(146)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.02; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

実施例3(147)

N-シクロヘキシル-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.94; MS:282 (M+H)⁺。

[0167] 実施例3(148)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2, 6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.91; MS: 304 (M+H)⁺。

実施例3(149)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.04; MS: 320 (M+H)⁺。

[0168] 実施例3(150)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.98; MS: 607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(151)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.03; MS: 639 (2M+H)⁺, 320 (M+H)⁺。

[0169] 実施例3(152)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.01; MS: 304 (M+H)⁺。

実施例3(153)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.86; MS: 276 (M+H)⁺。

[0170] 実施例3(154)

N-(2-クロロフェニル)-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.94; MS: 312, 310 (M+H)⁺。

実施例3(155)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.81; MS: 294 (M+H)⁺。

[0171] 実施例3(156)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 32; MS:344 (M+H)⁺。

実施例3(157)

N-シクロペンチル-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 79; MS:268 (M+H)⁺。

[0172] 実施例3(158)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2, 4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 03; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(159)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 27; MS:346, 344 (M+H)⁺。

[0173] 実施例3(160)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 43; MS:412 (M+H)⁺。

実施例3(161)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 32; MS:735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺。

[0174] 実施例3(162)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 07; MS:312 (M+H)⁺。

実施例3(163)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 88; MS:611 (2M+H)⁺, 306 (M+H)⁺。

[0175] 実施例3(164)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 13; MS: 607 $(2M+H)^+$, 304 $(M+H)^+$ 。

実施例3(165)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 99; MS: 294 $(M+H)^+$ 。

[0176] 実施例3(166)

メチル 3-([3-(ジイソプロピルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分): 3. 00; MS: 667 $(2M+H)^+$, 334 $(M+H)^+$ 。

実施例3(167)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 09; MS: 643 $(2M+H)^+$, 322 $(M+H)^+$ 。

[0177] 実施例3(168)

3-(ジイソプロピルアミノ)-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 88; MS: 290 $(M+H)^+$ 。

実施例3(169)

3-(ジプロピルアミノ)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 36(条件B); MS: 242 $(M+H)^+$ 。

[0178] 実施例3(170)

エチル N-{[3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}グリシネート

HPLC保持時間(分): 3. 29(条件B); MS: 286 $(M+H)^+$ 。

実施例3(171)

3-(ジプロピルアミノ)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 17; MS: 284 $(M+H)^+$ 。

[0179] 実施例3(172)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.00; MS:294 (M+H)⁺。

実施例3(173)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.07; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

[0180] 実施例3(174)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:310 (M+H)⁺。

実施例3(175)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.29; MS:635 (2M+H)⁺, 318 (M+H)⁺。

[0181] 実施例3(176)

N-(3-クロロフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.15; MS:312, 310 (M+H)⁺。

実施例3(177)

N-(2,5-ジメチルフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.08; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

[0182] 実施例3(178)

N-(4-クロロフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.14; MS:312, 310 (M+H)⁺。

実施例3(179)

N-ベンジル-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.96; MS:290 (M+H)⁺。

[0183] 実施例3(180)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.11; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺。

実施例3(181)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 21; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺。

[0184] 実施例3(182)

3-(ジプロピルアミノ)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 26; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

実施例3(183)

N-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 15; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

[0185] 実施例3(184)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 07; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

実施例3(185)

N-シクロヘキシル-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 00; MS:282 (M+H)⁺。

[0186] 実施例3(186)

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 98; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(187)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 11; MS:320 (M+H)⁺。

[0187] 実施例3(188)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 06; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(189)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 06; MS:639 (2M+H)⁺, 320 (M+H)⁺。

[0188] 実施例3(190)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 06; MS:304 (M+H)⁺。

実施例3(191)

3-(ジプロピルアミノ)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.95; MS: 276 (M+H)⁺。

[0189] 実施例3(192)

N-(2-クロロフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.02; MS: 312, 310 (M+H)⁺。

実施例3(193)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.91; MS: 294 (M+H)⁺。

[0190] 実施例3(194)

3-(ジプロピルアミノ)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.26; MS: 344 (M+H)⁺。

実施例3(195)

N-シクロペンチル-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.88; MS: 268 (M+H)⁺。

[0191] 実施例3(196)

N-(2,4-ジメチルフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.09; MS: 607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(197)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.33; MS: 346, 344 (M+H)⁺。

[0192] 実施例3(198)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.47; MS: 412 (M+H)⁺。

実施例3(199)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 37; MS:735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺。

[0193] 実施例3(200)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 15; MS:312 (M+H)⁺。

実施例3(201)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 96; MS:611 (2M+H)⁺, 306 (M+H)⁺。

[0194] 実施例3(202)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 18; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(203)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 05; MS:294 (M+H)⁺。

[0195] 実施例3(204)

メチル 3-([3-(ジプロピルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):3. 04; MS:667 (2M+H)⁺, 334 (M+H)⁺。

実施例3(205)

3-(ジプロピルアミノ)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 14; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

[0196] 実施例3(206)

3-(ジプロピルアミノ)-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 95; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

実施例3(207)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 97; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

[0197] 実施例3(208)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.91(条件B); MS:595 (2M+H)⁺, 298 (M+H)⁺。
。

実施例3(209)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.83; MS:587 (2M+H)⁺, 294 (M+H)⁺。

[0198] 実施例3(210)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.10; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

実施例3(211)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.95; MS:627 (2M+H)⁺, 316, 314 (M+H)⁺。
。

[0199] 実施例3(212)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2,5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.83; MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

実施例3(213)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.95; MS:316, 314 (M+H)⁺。

[0200] 実施例3(214)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサ

ミド

HPLC保持時間(分):2.90; MS:659 (2M+H)⁺, 330 (M+H)⁺。

実施例3(215)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.03; MS:659 (2M+H)⁺, 330 (M+H)⁺。

[0201] 実施例3(216)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.07; MS:715 (2M+H)⁺, 358 (M+H)⁺, 204。

実施例3(217)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.96; MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

[0202] 実施例3(218)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.81; MS:587 (2M+H)⁺, 294 (M+H)⁺。

実施例3(219)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-シクロヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.92(条件B); MS:571 (2M+H)⁺, 286 (M+H)⁺。

[0203] 実施例3(220)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2,6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.90(条件B); MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

。

実施例3(221)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.88; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

[0204] 実施例3(222)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.78; MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

実施例3(223)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.85; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

[0205] 実施例3(224)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.83; MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

実施例3(225)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.87(条件B); MS:559 (2M+H)⁺, 280 (M+H)⁺。

。

[0206] 実施例3(226)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.97(条件B); MS:627 (2M+H)⁺, 316, 314 (M+H)⁺。

実施例3(227)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カ

ルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.84(条件B); MS:595 (2M+H)⁺, 298 (M+H)⁺

。

[0207] 実施例3(228)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.06; MS:348 (M+H)⁺。

実施例3(229)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-シクロペンチルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.80(条件B); MS:543 (2M+H)⁺, 272 (M+H)⁺

。

[0208] 実施例3(230)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(2,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.85; MS:308 (M+H)⁺。

実施例3(231)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3,5-ジクロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.13; MS:697, 695 (2M+H)⁺, 350, 348 (M+H)⁺。

[0209] 実施例3(232)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.28; MS:831 (2M+H)⁺, 416 (M+H)⁺。

実施例3(233)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:743 (2M+H)⁺, 372 (M+H)⁺。

[0210] 実施例3(234)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3,5-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.92; MS:631 (2M+H)⁺, 316 (M+H)⁺。

実施例3(235)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.87(条件B); MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。
。

[0211] 実施例3(236)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

実施例3(237)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.71; MS:595 (2M+H)⁺, 298 (M+H)⁺。

[0212] 実施例3(238)

メチル 3-[(3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]アゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾエート

HPLC保持時間(分):2.85; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

実施例3(239)

3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.95; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺。

[0213] 実施例3(240)

N-エチル-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.73; MS:234 (M+H)⁺, 146。

実施例3(241)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.95; MS:248 (M+H)⁺。

[0214] 実施例3(242)

エチル N-({3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)グリシネート

HPLC保持時間(分):2.91; MS:292 (M+H)⁺。

実施例3(243)

N-ヘキシル-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:290 (M+H)⁺。

[0215] 実施例3(244)

N-(4-フルオロフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.33; MS:300 (M+H)⁺。

実施例3(245)

N-(3-メチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:591 (2M+H)⁺, 296 (M+H)⁺。

[0216] 実施例3(246)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.27; MS:316 (M+H)⁺。

実施例3(247)

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.62; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

[0217] 実施例3(248)

N-(3-クロロフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 52; MS:318, 316 (M+H)⁺。

実施例3(249)

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキ
サミド

HPLC保持時間(分):3. 40; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

[0218] 実施例3(250)

N-(4-クロロフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 49; MS:318, 316 (M+H)⁺。

実施例3(251)

N-ベンジル-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 22; MS:296 (M+H)⁺。

[0219] 実施例3(252)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 43; MS:663 (2M+H)⁺, 332 (M+H)⁺。

実施例3(253)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 55; MS:663 (2M+H)⁺, 332 (M+H)⁺。

[0220] 実施例3(254)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボ
キサミド

HPLC保持時間(分):3. 56; MS:719 (2M+H)⁺, 360 (M+H)⁺, 206
。

実施例3(255)

N-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキ
サミド

HPLC保持時間(分):3. 47; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

[0221] 実施例3(256)

N-(4-メチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 38; MS:591 (2M+H)⁺, 296 (M+H)⁺。

実施例3(257)

N-シクロヘキシル-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 27; MS:288 (M+H)⁺。

[0222] 実施例3(258)

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 30; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

実施例3(259)

N-(2-エトキシフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 55; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺。

[0223] 実施例3(260)

N-(2-エチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 39; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

実施例3(261)

N-(4-エトキシフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 35; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺。

[0224] 実施例3(262)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 31; MS:310 (M+H)⁺。

実施例3(263)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 25; MS:563 (2M+H)⁺, 282 (M+H)⁺。

[0225] 実施例3(264)

N-(2-クロロフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.49; MS:318, 316 (M+H)⁺。

実施例3(265)

N-(2-フルオロフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.30; MS:300 (M+H)⁺。

[0226] 実施例3(266)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.63; MS:350 (M+H)⁺。

実施例3(267)

N-シクロペンチル-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.15; MS:274 (M+H)⁺。

[0227] 実施例3(268)

N-(2,4-ジメチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.39; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

実施例3(269)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.78; MS:352, 350 (M+H)⁺。

[0228] 実施例3(270)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.94; MS:418 (M+H)⁺。

実施例3(271)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.73; MS:747 (2M+H)⁺, 374 (M+H)⁺。

[0229] 実施例3(272)

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.53; MS:318 (M+H)⁺。

実施例3(273)

N-(4-メトキシフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.23; MS:623 (2M+H)⁺, 312 (M+H)⁺。

[0230] 実施例3(274)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.49; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

実施例3(275)

N-(3-フルオロフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.40; MS:300 (M+H)⁺。

[0231] 実施例3(276)

メチル 3-[(3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-イル)カルボニル)アミノ]ベンゾエート

HPLC保持時間(分):3.35; MS:679 (2M+H)⁺, 340 (M+H)⁺。

実施例3(277)

3-[メチル(フェニル)アミノ]-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:655 (2M+H)⁺, 328 (M+H)⁺。

[0232] 実施例3(278)

N-(2-メチルフェニル)-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.28; MS:591 (2M+H)⁺, 296 (M+H)⁺。

実施例3(279)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.87; MS:262 (M+H)⁺。

[0233] 実施例3(280)

エチル N-({3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)グリシネート

HPLC保持時間(分):2.84; MS:306 (M+H)⁺。

実施例3(281)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.32; MS:304 (M+H)⁺。

[0234] 実施例3(282)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.17; MS:314 (M+H)⁺。

実施例3(283)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.24; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

[0235] 実施例3(284)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.14; MS:330 (M+H)⁺。

実施例3(285)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.47; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

[0236] 実施例3(286)

N-(3-クロロフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 34; MS:332, 330 (M+H)⁺。

実施例3(287)

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキ
サミド

HPLC保持時間(分):3. 25; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

[0237] 実施例3(288)

N-(4-クロロフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 32; MS:332, 330 (M+H)⁺。

実施例3(289)

N-ベンジル-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 13; MS:310 (M+H)⁺。

[0238] 実施例3(290)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 28; MS:691 (2M+H)⁺, 346 (M+H)⁺。

実施例3(291)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 39; MS:691 (2M+H)⁺, 346 (M+H)⁺。

[0239] 実施例3(292)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボ
キサミド

HPLC保持時間(分):3. 41; MS:747 (2M+H)⁺, 374 (M+H)⁺, 220
。

実施例3(293)

N-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキ
サミド

HPLC保持時間(分):3. 31; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

[0240] 実施例3(294)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミ

ド

HPLC保持時間(分):3. 23; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

実施例3(295)

N-シクロヘキシル-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 15; MS:302 (M+H)⁺。

[0241] 実施例3(296)

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 16; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

実施例3(297)

N-(2-エトキシフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 36; MS:679 (2M+H)⁺, 340 (M+H)⁺。

[0242] 実施例3(298)

N-(2-エチルフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 25; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

実施例3(299)

N-(4-エトキシフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 23; MS:679 (2M+H)⁺, 340 (M+H)⁺。

[0243] 実施例3(300)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 19; MS:324 (M+H)⁺。

実施例3(301)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 12; MS:296 (M+H)⁺。

[0244] 実施例3(302)

N-(2-クロロフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.30; MS:332, 330 (M+H)⁺。

実施例3(303)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.14; MS:314 (M+H)⁺。

[0245] 実施例3(304)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:364 (M+H)⁺。

実施例3(305)

N-シクロペンチル-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.06; MS:288 (M+H)⁺。

[0246] 実施例3(306)

N-(2,4-ジメチルフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.24; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

実施例3(307)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.58; MS:729, 727 (2M+H)⁺, 366, 364 (M+H)⁺。

[0247] 実施例3(308)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.74; MS:432 (M+H)⁺。

実施例3(309)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.56; MS:775 (2M+H)⁺, 388 (M+H)⁺。

[0248] 実施例3(310)

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.36; MS:332 (M+H)⁺。

実施例3(311)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.11; MS:651 (2M+H)⁺, 326 (M+H)⁺。

[0249] 実施例3(312)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.35; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

実施例3(313)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.25; MS:314 (M+H)⁺。

[0250] 実施例3(314)

メチル 3-[(3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-イル)カルボニル)アミノ]ベンゾエート

HPLC保持時間(分):3.21; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

実施例3(315)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.32; MS:683 (2M+H)⁺, 342 (M+H)⁺。

[0251] 実施例3(316)

3-[エチル(フェニル)アミノ]-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.13; MS:619 $(2M+H)^+$, 310 $(M+H)^+$ 。

実施例3(317)

3-[フェニル(プロピル)アミノ]-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.05; MS:276 $(M+H)^+$ 。

[0252] 実施例3(318)

エチル N-({3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)グリシネート

HPLC保持時間(分):3.02; MS:320 $(M+H)^+$ 。

実施例3(319)

N-ヘキシル-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.49; MS:318 $(M+H)^+$ 。

[0253] 実施例3(320)

N-(4-フルオロフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.36; MS:328 $(M+H)^+$ 。

実施例3(321)

N-(3-メチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.41; MS:324 $(M+H)^+$ 。

[0254] 実施例3(322)

3-[フェニル(プロピル)アミノ]-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.31; MS:344 $(M+H)^+$ 。

実施例3(323)

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 63; MS:703 (2M+H)⁺, 352 (M+H)⁺。

[0255] 実施例3(324)

N-(3-クロロフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 54; MS:346, 344 (M+H)⁺。

実施例3(325)

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 44; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

[0256] 実施例3(326)

N-(4-クロロフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 52; MS:346, 344 (M+H)⁺。

実施例3(327)

N-ベンジル-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 27; MS:324 (M+H)⁺。

[0257] 実施例3(328)

N-(1-ナフチル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 45; MS:719 (2M+H)⁺, 360 (M+H)⁺。

実施例3(329)

N-(2-ナフチル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 56; MS:719 (2M+H)⁺, 360 (M+H)⁺。

[0258] 実施例3(330)

N-[1-(1-ナフチル)エチル]-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 56; MS:775 (2M+H)⁺, 388 (M+H)⁺, 234

。

実施例3(331)

N-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 50; MS: 675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

[0259] 実施例3(332)

N-(4-メチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 41; MS: 324 (M+H)⁺。

実施例3(333)

N-シクロヘキシル-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 31; MS: 316 (M+H)⁺。

[0260] 実施例3(334)

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 34; MS: 675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

実施例3(335)

N-(2-エトキシフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 58; MS: 707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

[0261] 実施例3(336)

N-(2-エチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 42; MS: 675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

実施例3(337)

N-(4-エトキシフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 38; MS: 707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

[0262] 実施例3(338)

N-(2-フェニルエチル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

ミド

HPLC保持時間(分):3. 36; MS:338 (M+H)⁺。

実施例3(339)

N-フェニル-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 31; MS:310 (M+H)⁺。

[0263] 実施例3(340)

N-(2-クロロフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 53; MS:346, 344 (M+H)⁺。

実施例3(341)

N-(2-フルオロフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 34; MS:328 (M+H)⁺。

[0264] 実施例3(342)

3-[フェニル(プロピル)アミノ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 65; MS:378 (M+H)⁺。

実施例3(343)

N-シクロペンチル-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 21; MS:302 (M+H)⁺。

[0265] 実施例3(344)

N-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 42; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

実施例3(345)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 79; MS:380, 378 (M+H)⁺。

[0266] 実施例3(346)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 95; MS:446 (M+H)⁺。

実施例3(347)

N-(3-フェノキシフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 73; MS:803 (2M+H)⁺, 402 (M+H)⁺。

[0267] 実施例3(348)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 57; MS:346 (M+H)⁺。

実施例3(349)

N-(4-メトキシフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 29; MS:679 (2M+H)⁺, 340 (M+H)⁺。

[0268] 実施例3(350)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 52; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

実施例3(351)

N-(3-フルオロフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 43; MS:328 (M+H)⁺。

[0269] 実施例3(352)

メチル 3-[(3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-イル)カルボニル)アミノ]ベンゾエート

HPLC保持時間(分):3. 41; MS:735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺。

実施例3(353)

N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.50; MS:711 (2M+H)⁺, 356 (M+H)⁺。

[0270] 実施例3(354)

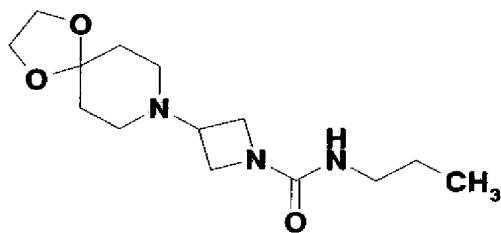
N-(2-メチルフェニル)-3-[フェニル(プロピル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

実施例3(355)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

[化45]



HPLC保持時間(分):2.92(条件B); MS:284 (M+H)⁺。

[0271] 実施例3(356)

エチル N-[[3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}グリシネート

HPLC保持時間(分):2.88(条件B); MS:328 (M+H)⁺。

実施例3(357)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.08; MS:326 (M+H)⁺。

[0272] 実施例3(358)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.89; MS:671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

実施例3(359)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.97; MS:663 (2M+H)⁺, 332 (M+H)⁺。

[0273] 実施例3(360)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.89; MS:352 (M+H)⁺。

実施例3(361)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.20; MS:719 (2M+H)⁺, 360 (M+H)⁺。

[0274] 実施例3(362)

N-(3-クロロフェニル)-3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.05; MS:703 (2M+H)⁺, 354, 352 (M+H)⁺。

。

実施例3(363)

N-(2,5-ジメチルフェニル)-3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:691 (2M+H)⁺, 346 (M+H)⁺。

[0275] 実施例3(364)

N-(4-クロロフェニル)-3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.06; MS:703 (2M+H)⁺, 354, 352 (M+H)⁺。

。

実施例3(365)

N-ベンジル-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 86; MS: 332 (M+H)⁺。

[0276] 実施例3(366)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 01; MS: 735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺。

実施例3(367)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 12; MS: 735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺。

[0277] 実施例3(368)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 16; MS: 791 (2M+H)⁺, 396 (M+H)⁺, 242。
。

実施例3(369)

N-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 06; MS: 691 (2M+H)⁺, 346 (M+H)⁺。

[0278] 実施例3(370)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 97; MS: 663 (2M+H)⁺, 332 (M+H)⁺。

実施例3(371)

N-シクロヘキシル-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 91; MS: 647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

[0279] 実施例3(372)

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 90; MS: 691 (2M+H)⁺, 346 (M+H)⁺。

実施例3(373)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 00; MS: 723 (2M+H)⁺, 362 (M+H)⁺。

[0280] 実施例3(374)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 96; MS: 691 (2M+H)⁺, 346 (M+H)⁺。

実施例3(375)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 98; MS: 723 (2M+H)⁺, 362 (M+H)⁺。

[0281] 実施例3(376)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 97; MS: 346 (M+H)⁺。

実施例3(377)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 80; MS: 635 (2M+H)⁺, 318 (M+H)⁺。

[0282] 実施例3(378)

N-(2-クロロフェニル)-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 91; MS: 703 (2M+H)⁺, 354, 352 (M+H)⁺

。

実施例3(379)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(2-フルオロフェニル)
アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 76; MS: 336 (M+H)⁺。

[0283] 実施例3(380)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 16; MS: 771 (2M+H)⁺, 386 (M+H)⁺。

実施例3(381)

N-シクロペンチル-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 74; MS: 310 (M+H)⁺。

[0284] 実施例3(382)

N-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 97; MS: 691 (2M+H)⁺, 346 (M+H)⁺。

実施例3(383)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 23; MS: 773, 771 (2M+H)⁺, 388, 386 (M+H)⁺。

[0285] 実施例3(384)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 39; MS: 907 (2M+H)⁺, 454 (M+H)⁺。

実施例3(385)

3-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)

)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.27; MS:819 (2M+H)⁺, 410 (M+H)⁺。

[0286] 実施例3(386)

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.04; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

実施例3(387)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.85; MS:695 (2M+H)⁺, 348 (M+H)⁺。

[0287] 実施例3(388)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.08; MS:691 (2M+H)⁺, 346 (M+H)⁺。

実施例3(389)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.94; MS:671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

[0288] 実施例3(390)

メチル 3-([3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):2.96; MS:751 (2M+H)⁺, 376 (M+H)⁺。

実施例3(391)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.05; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

[0289] 実施例3(392)

3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-N-(2-メチルフェニル)ア

ゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.84; MS: 663 $(2M+H)^+$, 332 $(M+H)^+$ 。

実施例3(393)

N-プロピル-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.91(条件B); MS: 212 $(M+H)^+$ 。

[0290] 実施例3(394)

エチル N-[(3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-イル)カルボニル]グリシネート

HPLC保持時間(分): 2.86(条件B); MS: 256 $(M+H)^+$ 。

実施例3(395)

N-ヘキシル-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.03; MS: 254 $(M+H)^+$ 。

[0291] 実施例3(396)

N-(4-フルオロフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.69; MS: 264 $(M+H)^+$ 。

実施例3(397)

N-(3-メチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.90; MS: 519 $(2M+H)^+$, 260 $(M+H)^+$ 。

[0292] 実施例3(398)

3-ピロリジン-1-イル-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2.79; MS: 280 $(M+H)^+$ 。

実施例3(399)

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.15; MS: 575 $(2M+H)^+$, 288 $(M+H)^+$ 。

[0293] 実施例3(400)

N-(3-クロロフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.00; MS: 559 $(2M+H)^+$, 282, 280 $(M+H)^+$ 。

。

実施例3(401)

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.91; MS:547 (2M+H)⁺, 274 (M+H)⁺。

[0294] 実施例3(402)

N-(4-クロロフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.00; MS:282, 280 (M+H)⁺。

実施例3(403)

N-ベンジル-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.13(条件B); MS:260 (M+H)⁺。

[0295] 実施例3(404)

N-(1-ナフチル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.97; MS:591 (2M+H)⁺, 296 (M+H)⁺。

実施例3(405)

N-(2-ナフチル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.09; MS:591 (2M+H)⁺, 296 (M+H)⁺。

[0296] 実施例3(406)

N-[1-(1-ナフチル)エチル]-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.12; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺, 170。
。

実施例3(407)

N-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:547 (2M+H)⁺, 274 (M+H)⁺。

[0297] 実施例3(408)

N-(4-メチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.89; MS:519 (2M+H)⁺, 260 (M+H)⁺。

実施例3(409)

N-シクロヘキシル-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.80; MS:252 (M+H)⁺。

[0298] 実施例3(410)

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 73; MS: 547 (2M+H)⁺, 274 (M+H)⁺。

実施例3(411)

N-(2-エトキシフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 96; MS: 579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

[0299] 実施例3(412)

N-(2-エチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 87; MS: 547 (2M+H)⁺, 274 (M+H)⁺。

実施例3(413)

N-(4-エトキシフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 91; MS: 579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

[0300] 実施例3(414)

N-(2-フェニルエチル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 90; MS: 274 (M+H)⁺。

実施例3(415)

N-フェニル-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 13(条件B); MS: 491 (2M+H)⁺, 246 (M+H)⁺。

。

[0301] 実施例3(416)

N-(2-クロロフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 75; MS: 282, 280 (M+H)⁺。

実施例3(417)

N-(2-フルオロフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 14(条件B); MS: 527 (2M+H)⁺, 264 (M+H)⁺。

。

[0302] 実施例3(418)

3-ピロリジン-1-イル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボ

キサミド

HPLC保持時間(分):3.12; MS:627 (2M+H)⁺, 314 (M+H)⁺。

実施例3(419)

N-シクロペンチル-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.07(条件B); MS:238 (M+H)⁺。

[0303] 実施例3(420)

N-(2,4-ジメチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.92; MS:547 (2M+H)⁺, 274 (M+H)⁺。

実施例3(421)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.19; MS:629, 627 (2M+H)⁺, 316, 314 (M+H)⁺。

[0304] 実施例3(422)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.35; MS:763 (2M+H)⁺, 382 (M+H)⁺。

実施例3(423)

N-(3-フェノキシフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.24; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

[0305] 実施例3(424)

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.97; MS:282 (M+H)⁺。

実施例3(425)

N-(4-メトキシフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.68; MS:551 (2M+H)⁺, 276 (M+H)⁺。

[0306] 実施例3(426)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.04; MS:547 (2M+H)⁺, 274 (M+H)⁺。

実施例3(427)

N-(3-フルオロフェニル)-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.84; MS:264 (M+H)⁺。

[0307] 実施例3(428)

メチル 3-{[(3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾエート

HPLC保持時間(分):2.91; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(429)

N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-3-ピロリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.99; MS:583 (2M+H)⁺, 292 (M+H)⁺。

[0308] 実施例3(430)

3-ピペリジン-1-イル-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.04(条件B); MS:226 (M+H)⁺。

実施例3(431)

エチル N-[(3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-イル)カルボニル]グリシネート

HPLC保持時間(分):2.98(条件B); MS:270 (M+H)⁺。

[0309] 実施例3(432)

N-ヘキシル-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.06; MS:268 (M+H)⁺。

実施例3(433)

N-(4-フルオロフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.81; MS:278 (M+H)⁺。

[0310] 実施例3(434)

N-(3-メチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.94; MS:547 (2M+H)⁺, 274 (M+H)⁺。

実施例3(435)

3-ピペリジン-1-イル-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.85; MS:294 (M+H)⁺。

[0311] 実施例3(436)

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:603 (2M+H)⁺, 302 (M+H)⁺。

実施例3(437)

N-(3-クロロフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.02; MS:587 (2M+H)⁺, 296, 294 (M+H)⁺

。

[0312] 実施例3(438)

N-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.96; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

実施例3(439)

N-(4-クロロフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.03; MS:587 (2M+H)⁺, 296, 294 (M+H)⁺

。

[0313] 実施例3(440)

N-ベンジル-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.77; MS:274 (M+H)⁺。

実施例3(441)

N-(1-ナフチル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.99; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

[0314] 実施例3(442)

N-(2-ナフチル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.11; MS:619 (2M+H)⁺, 310 (M+H)⁺。

実施例3(443)

N-[1-(1-ナフチル)エチル]-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

ド

HPLC保持時間(分):3.16; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺, 184

。

[0315] 実施例3(444)

N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.04; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

実施例3(445)

N-(4-メチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.93; MS:547 (2M+H)⁺, 274 (M+H)⁺。

[0316] 実施例3(446)

N-シクロヘキシル-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.85; MS:266 (M+H)⁺。

実施例3(447)

N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.82; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

[0317] 実施例3(448)

N-(2-エトキシフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(449)

N-(2-エチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.92; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

[0318] 実施例3(450)

N-(4-エトキシフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.96; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(451)

N-(2-フェニルエチル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.94; MS:288 (M+H)⁺。

[0319] 実施例3(452)

N-フェニル-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.66; MS:260 (M+H)⁺。

実施例3(453)

N-(2-クロロフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.85; MS:296, 294 (M+H)⁺。

[0320] 実施例3(454)

N-(2-フルオロフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.28(条件B); MS:555 (2M+H)⁺, 278 (M+H)⁺。
。

実施例3(455)

3-ピペリジン-1-イル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.14; MS:655 (2M+H)⁺, 328 (M+H)⁺。

[0321] 実施例3(456)

N-シクロペンチル-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.19(条件B); MS:252 (M+H)⁺。

実施例3(457)

N-(2,4-ジメチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.95; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

[0322] 実施例3(458)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.22; MS:657, 655 (2M+H)⁺, 330, 328 (M+H)⁺。

実施例3(459)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:791 (2M+H)⁺, 396 (M+H)⁺。

[0323] 実施例3(460)

N-(3-フェノキシフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.26; MS:703 (2M+H)⁺, 352 (M+H)⁺。

実施例3(461)

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:591 (2M+H)⁺, 296 (M+H)⁺。

[0324] 実施例3(462)

N-(4-メトキシフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.78; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

実施例3(463)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.05; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

[0325] 実施例3(464)

N-(3-フルオロフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.88; MS:555 (2M+H)⁺, 278 (M+H)⁺。

実施例3(465)

メチル 3-{[(3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾエート

HPLC保持時間(分):2.94; MS:635 (2M+H)⁺, 318 (M+H)⁺。

[0326] 実施例3(466)

N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.02; MS:611 (2M+H)⁺, 306 (M+H)⁺。

実施例3(467)

N-(2-メチルフェニル)-3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.71; MS:274 (M+H)⁺。

[0327] 実施例3(468)

3-アゼパン-1-イル-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 19(条件B); MS:240 (M+H)⁺。

実施例3(469)

エチル N-[(3-アゼパン-1-イルアゼチジン-1-イル)カルボニル]グリシネート

HPLC保持時間(分):3. 12(条件B); MS:284 (M+H)⁺。

[0328] 実施例3(470)

3-アゼパン-1-イル-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 10; MS:282 (M+H)⁺。

実施例3(471)

3-アゼパン-1-イル-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 91; MS:292 (M+H)⁺。

[0329] 実施例3(472)

3-アゼパン-1-イル-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 01; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

実施例3(473)

3-アゼパン-1-イル-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2. 93; MS:308 (M+H)⁺。

[0330] 実施例3(474)

3-アゼパン-1-イル-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 23; MS:631 (2M+H)⁺, 316 (M+H)⁺。

実施例3(475)

3-アゼパン-1-イル-N-(3-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 09; MS:615 (2M+H)⁺, 310, 308 (M+H)⁺。

。

[0331] 実施例3(476)

3-アゼパン-1-イル-N-(2, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 02; MS:603 (2M+H)⁺, 302 (M+H)⁺。

実施例3(477)

3-アゼパン-1-イル-N-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.08; MS:310, 308 (M+H)⁺。

[0332] 実施例3(478)

3-アゼパン-1-イル-N-ベンジルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.89; MS:288 (M+H)⁺。

実施例3(479)

3-アゼパン-1-イル-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.05; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

[0333] 実施例3(480)

3-アゼパン-1-イル-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.15; MS:647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

実施例3(481)

3-アゼパン-1-イル-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.21; MS:703 (2M+H)⁺, 352 (M+H)⁺。

[0334] 実施例3(482)

3-アゼパン-1-イル-N-(3,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.09; MS:603 (2M+H)⁺, 302 (M+H)⁺。

実施例3(483)

3-アゼパン-1-イル-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.00; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

[0335] 実施例3(484)

3-アゼパン-1-イル-N-シクロヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.92; MS:280 (M+H)⁺。

実施例3(485)

3-アゼパン-1-イル-N-(2,6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.91; MS:603 (2M+H)⁺, 302 (M+H)⁺。

[0336] 実施例3(486)

3-アゼパン-1-イル-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.04; MS:635 (2M+H)⁺, 318 (M+H)⁺。

実施例3(487)

3-アゼパン-1-イル-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:603 (2M+H)⁺, 302 (M+H)⁺。

[0337] 実施例3(488)

3-アゼパン-1-イル-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:635 (2M+H)⁺, 318 (M+H)⁺。

実施例3(489)

3-アゼパン-1-イル-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.00; MS:302 (M+H)⁺。

[0338] 実施例3(490)

3-アゼパン-1-イル-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.84; MS:274 (M+H)⁺。

実施例3(491)

3-アゼパン-1-イル-N-(2-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.93; MS:310, 308 (M+H)⁺。

[0339] 実施例3(492)

3-アゼパン-1-イル-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.79; MS:292 (M+H)⁺。

実施例3(493)

3-アゼパン-1-イル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.19; MS:342 (M+H)⁺。

[0340] 実施例3(494)

3-アゼパン-1-イル-N-シクロペンチルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.78; MS:266 (M+H)⁺。

実施例3(495)

3-アゼパン-1-イル-N-(2,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:603 (2M+H)⁺, 302 (M+H)⁺。

[0341] 実施例3(496)

3-アゼパン-1-イル-N-(3, 5-ジクロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 26; MS:685, 683 (2M+H)⁺, 344, 342 (M+H)⁺。

実施例3(497)

3-アゼパン-1-イル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 41; MS:819 (2M+H)⁺, 410 (M+H)⁺。

[0342] 実施例3(498)

3-アゼパン-1-イル-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 31; MS:731 (2M+H)⁺, 366 (M+H)⁺。

実施例3(499)

3-アゼパン-1-イル-N-(3, 5-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 06; MS:310 (M+H)⁺。

[0343] 実施例3(500)

3-アゼパン-1-イル-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2. 88; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(501)

3-アゼパン-1-イル-N-(3, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 11; MS:603 (2M+H)⁺, 302 (M+H)⁺。

[0344] 実施例3(502)

3-アゼパン-1-イル-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2. 96; MS:583 (2M+H)⁺, 292 (M+H)⁺。

実施例3(503)

メチル 3-{[(3-アゼパン-1-イルアゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾエート
HPLC保持時間(分):2. 99; MS:663 (2M+H)⁺, 332 (M+H)⁺。

[0345] 実施例3(504)

3-アゼパン-1-イル-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.07; MS:639 (2M+H)⁺, 320 (M+H)⁺。

実施例3(505)

3-アゼパン-1-イル-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.86; MS:575 (2M+H)⁺, 288 (M+H)⁺。

[0346] 実施例3(506)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-エチルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.76; MS:256 (M+H)⁺。

実施例3(507)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.89; MS:270 (M+H)⁺。

[0347] 実施例3(508)

エチル N-[[3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}グリシネート

HPLC保持時間(分):2.88; MS:314 (M+H)⁺。

実施例3(509)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.28; MS:312 (M+H)⁺。

[0348] 実施例3(510)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.14; MS:322 (M+H)⁺。

実施例3(511)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.20; MS:318 (M+H)⁺。

[0349] 実施例3(512)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.13; MS:338 (M+H)⁺。

実施例3(513)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 40; MS:346 (M+H)⁺。

[0350] 実施例3(514)

N-(3-クロロフェニル)-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 27; MS:340, 338 (M+H)⁺。

実施例3(515)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 20; MS:332 (M+H)⁺。

[0351] 実施例3(516)

N-(4-クロロフェニル)-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 27; MS:340, 338 (M+H)⁺。

実施例3(517)

N-ベンジル-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 10; MS:318 (M+H)⁺。

[0352] 実施例3(518)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 22; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

実施例3(519)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 33; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

[0353] 実施例3(520)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 36; MS:382 (M+H)⁺。

実施例3(521)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(3, 4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 26; MS: 332 (M+H)⁺。

[0354] 実施例3(522)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 19; MS: 318 (M+H)⁺。

実施例3(523)

N-シクロヘキシル-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 13; MS: 310 (M+H)⁺。

[0355] 実施例3(524)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2, 6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 11; MS: 663 (2M+H)⁺, 332 (M+H)⁺。

実施例3(525)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 25; MS: 348 (M+H)⁺。

[0356] 実施例3(526)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 19; MS: 332 (M+H)⁺。

実施例3(527)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 20; MS: 695 (2M+H)⁺, 348 (M+H)⁺。

[0357] 実施例3(528)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 17; MS: 332 (M+H)⁺。

実施例3(529)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 10; MS: 304 (M+H)⁺。

[0358] 実施例3(530)

N-(2-クロロフェニル)-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.16; MS:340, 338 (M+H)⁺。

実施例3(531)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.07; MS:322 (M+H)⁺。

[0359] 実施例3(532)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.36; MS:372 (M+H)⁺。

実施例3(533)

N-シクロペンチル-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.04; MS:296 (M+H)⁺。

[0360] 実施例3(534)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.20; MS:332 (M+H)⁺。

実施例3(535)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.44; MS:374, 372 (M+H)⁺。

[0361] 実施例3(536)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.57; MS:440 (M+H)⁺。

実施例3(537)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.47; MS:791 (2M+H)⁺, 396 (M+H)⁺。

[0362] 実施例3(538)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 27; MS: 340 (M+H)⁺。

実施例3(539)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 09; MS: 334 (M+H)⁺。

[0363] 実施例3(540)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 29; MS: 332 (M+H)⁺。

実施例3(541)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 18; MS: 322 (M+H)⁺。

[0364] 実施例3(542)

メチル 3-([3-(ジイソブチルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分): 3. 16; MS: 723 (2M+H)⁺, 362 (M+H)⁺。

実施例3(543)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 25; MS: 699 (2M+H)⁺, 350 (M+H)⁺。

[0365] 実施例3(544)

3-(ジイソブチルアミノ)-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 10; MS: 318 (M+H)⁺。

実施例3(545)

3-モルホリン-4-イル-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 2. 68(条件B); MS: 228 (M+H)⁺。

[0366] 実施例3(546)

N-ヘキシル-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:270 (M+H)⁺。

実施例3(547)

N-(4-フルオロフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.02(条件B); MS:559 (2M+H)⁺, 280 (M+H)⁺

。

[0367] 実施例3(548)

N-(3-メチルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.86; MS:551 (2M+H)⁺, 276 (M+H)⁺。

実施例3(549)

3-モルホリン-4-イル-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.73; MS:296 (M+H)⁺。

[0368] 実施例3(550)

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.14; MS:607 (2M+H)⁺, 304 (M+H)⁺。

実施例3(551)

N-(3-クロロフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.97; MS:591 (2M+H)⁺, 298, 296 (M+H)⁺

。

[0369] 実施例3(552)

N-(2,5-ジメチルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.88; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

実施例3(553)

N-(4-クロロフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:298, 296 (M+H)⁺。

[0370] 実施例3(554)

N-ベンジル-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.97(条件B); MS:276 (M+H)⁺。

実施例3(555)

3-モルホリン-4-イル-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.93; MS:623 (2M+H)⁺, 312 (M+H)⁺。

[0371] 実施例3(556)

3-モルホリン-4-イル-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.06; MS:623 (2M+H)⁺, 312 (M+H)⁺。

実施例3(557)

3-モルホリン-4-イル-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.12; MS:679 (2M+H)⁺, 340 (M+H)⁺, 186。
。

[0372] 実施例3(558)

N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

実施例3(559)

N-(4-メチルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.86; MS:551 (2M+H)⁺, 276 (M+H)⁺。

[0373] 実施例3(560)

N-シクロヘキシル-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.73; MS:268 (M+H)⁺。

実施例3(561)

N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.57; MS:290 (M+H)⁺。

[0374] 実施例3(562)

N-(2-エトキシフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.91; MS:611 (2M+H)⁺, 306 (M+H)⁺。

実施例3(563)

N-(2-エチルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2.81; MS:579 $(2M+H)^+$, 290 $(M+H)^+$ 。

[0375] 実施例3(564)

N-(4-エトキシフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2.88; MS:611 $(2M+H)^+$, 306 $(M+H)^+$ 。

実施例3(565)

3-モルホリン-4-イル-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2.87; MS:290 $(M+H)^+$ 。

[0376] 実施例3(566)

3-モルホリン-4-イル-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2.96(条件B); MS:523 $(2M+H)^+$, 262 $(M+H)^+$ 。
。

実施例3(567)

N-(2-クロロフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.10(条件B); MS:591 $(2M+H)^+$, 298, 296 ($M+H)^+$ 。

[0377] 実施例3(568)

N-(2-フルオロフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2.96(条件B); MS:559 $(2M+H)^+$, 280 $(M+H)^+$ 。
。

実施例3(569)

3-モルホリン-4-イル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.09; MS:330 $(M+H)^+$ 。

[0378] 実施例3(570)

N-シクロペンチル-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2.91(条件B); MS:254 $(M+H)^+$ 。

実施例3(571)

N-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2. 88; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

[0379] 実施例3(572)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 16; MS:661, 659 (2M+H)⁺, 332, 330 (M+H)⁺。

実施例3(573)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 34; MS:398 (M+H)⁺。

[0380] 実施例3(574)

3-モルホリン-4-イル-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 21; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

実施例3(575)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2. 95; MS:298 (M+H)⁺。

[0381] 実施例3(576)

N-(4-メトキシフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2. 97(条件B); MS:583 (2M+H)⁺, 292 (M+H)⁺。

実施例3(577)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3. 01; MS:579 (2M+H)⁺, 290 (M+H)⁺。

[0382] 実施例3(578)

N-(3-フルオロフェニル)-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):2. 77; MS:280 (M+H)⁺。

実施例3(579)

メチル 3-{[(3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾ
エート

HPLC保持時間(分):2.88; MS:639 (2M+H)⁺, 320 (M+H)⁺。

[0383] 実施例3(580)

N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-3-モルホリン-4-イルアゼチジン-1-カル
ボキサミド

HPLC保持時間(分):2.97; MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

実施例3(581)

N-ヘキシル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:565 (2M+H)⁺, 283 (M+H)⁺。

[0384] 実施例3(582)

N-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カル
ボキサミド

HPLC保持時間(分):2.78; MS:585 (2M+H)⁺, 293 (M+H)⁺。

実施例3(583)

N-(3-メチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カル
ボキサミド

HPLC保持時間(分):2.89; MS:577 (2M+H)⁺, 289 (M+H)⁺。

[0385] 実施例3(584)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-
カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.79; MS:617 (2M+H)⁺, 309 (M+H)⁺。

実施例3(585)

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カ
ルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.13; MS:633 (2M+H)⁺, 317 (M+H)⁺。

[0386] 実施例3(586)

N-(3-クロロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキ

サミド

HPLC保持時間(分):3.00; MS:617 (2M+H)⁺, 309 (M+H)⁺。

実施例3(587)

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.90; MS:605 (2M+H)⁺, 303 (M+H)⁺。

[0387] 実施例3(588)

N-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.99; MS:617 (2M+H)⁺, 311, 309 (M+H)⁺。

。

実施例3(589)

N-ベンジル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.68; MS:289 (M+H)⁺。

[0388] 実施例3(590)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.94; MS:649 (2M+H)⁺, 325 (M+H)⁺。

実施例3(591)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.07; MS:649 (2M+H)⁺, 325 (M+H)⁺。

[0389] 実施例3(592)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.10; MS:705 (2M+H)⁺, 353 (M+H)⁺。

実施例3(593)

N-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.99; MS:605 (2M+H)⁺, 303 (M+H)⁺。

[0390] 実施例3(594)

N-(4-メチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.90; MS:577 (2M+H)⁺, 289 (M+H)⁺。

実施例3(595)

N-シクロヘキシル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.81; MS:561 (2M+H)⁺, 281 (M+H)⁺。

[0391] 実施例3(596)

N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.75; MS:605 (2M+H)⁺, 303 (M+H)⁺。

実施例3(597)

N-(2-エトキシフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.95; MS:637 (2M+H)⁺, 319 (M+H)⁺。

[0392] 実施例3(598)

N-(2-エチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.86; MS:605 (2M+H)⁺, 303 (M+H)⁺。

実施例3(599)

N-(4-エトキシフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.91; MS:637 (2M+H)⁺, 319 (M+H)⁺。

[0393] 実施例3(600)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.87; MS:303 (M+H)⁺。

実施例3(601)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.91(条件B); MS:549 (2M+H)⁺, 275 (M+H)⁺

。

[0394] 実施例3(602)

N-(2-クロロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.83; MS:617 (2M+H)⁺, 311, 309 (M+H)⁺

。

実施例3(603)

N-(2-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.91(条件B); MS:585 (2M+H)⁺, 293 (M+H)⁺

。

[0395] 実施例3(604)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.09; MS:685 (2M+H)⁺, 343 (M+H)⁺。

実施例3(605)

N-シクロペンチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.84(条件B); MS:267 (M+H)⁺。

[0396] 実施例3(606)

N-(2,4-ジメチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.93; MS:605 (2M+H)⁺, 303 (M+H)⁺。

実施例3(607)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カ

ルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.17; MS:687, 685 (2M+H)⁺, 345, 343 (M+H)⁺;

TLC:Rf 0.83 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:1);

NMR(CD₃OD): δ 2.30 (s, 3H), 2.32–2.67 (m, 8H), 3.16–3.27 (m, 1H), 3.90 (dd, J=9.15, 5.13Hz, 2H), 4.06–4.14 (m, 2H), 7.02 (t, J=1.83Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.83Hz, 2H)。

[0397] 実施例3(608)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:821 (2M+H)⁺, 411 (M+H)⁺。

実施例3(609)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.21; MS:733 (2M+H)⁺, 367 (M+H)⁺。

[0398] 実施例3(610)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:621 (2M+H)⁺, 311 (M+H)⁺。

実施例3(611)

N-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.92(条件B); MS:609 (2M+H)⁺, 305 (M+H)⁺。

[0399] 実施例3(612)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.02; MS:605 (2M+H)⁺, 303 (M+H)⁺。

実施例3(613)

N-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.86; MS:585 (2M+H)⁺, 293 (M+H)⁺。

[0400] 実施例3(614)

メチル 3-([3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):2.90; MS:665 (2M+H)⁺, 333 (M+H)⁺。

実施例3(615)

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.98; MS:641 (2M+H)⁺, 321 (M+H)⁺。

[0401] 実施例3(616)

N-エチル-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.83; MS:289 (M+H)⁺。

実施例3(617)

3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.93; MS:303 (M+H)⁺。

[0402] 実施例3(618)

エチル N-{[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}グリシネート

HPLC保持時間(分):2.92; MS:347 (M+H)⁺。

実施例3(619)

N-ヘキシル-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.26; MS:345 (M+H)⁺。

[0403] 実施例3(620)

N-(4-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カ

ルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 14; MS:355 (M+H)⁺。

実施例3(621)

N-(3-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 18; MS:701 (2M+H)⁺, 351 (M+H)⁺。

[0404] 実施例3(622)

3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 13; MS:371 (M+H)⁺。

実施例3(623)

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 36; MS:757 (2M+H)⁺, 379 (M+H)⁺。

[0405] 実施例3(624)

N-(3-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 25; MS:741 (2M+H)⁺, 373, 371 (M+H)⁺。
。

実施例3(625)

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 18; MS:729 (2M+H)⁺, 365 (M+H)⁺。

[0406] 実施例3(626)

N-(4-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 23; MS:741 (2M+H)⁺, 373, 371 (M+H)⁺。
。

実施例3(627)

N-ベンジル-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.10; MS:351 (M+H)⁺。

[0407] 実施例3(628)

N-(1-ナフチル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.21; MS:773 (2M+H)⁺, 387 (M+H)⁺。

実施例3(629)

N-(2-ナフチル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.29; MS:773 (2M+H)⁺, 387 (M+H)⁺。

[0408] 実施例3(630)

N-[1-(1-ナフチル)エチル]-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.33; MS:829 (2M+H)⁺, 415 (M+H)⁺。

実施例3(631)

N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.25; MS:729 (2M+H)⁺, 365 (M+H)⁺。

[0409] 実施例3(632)

N-(4-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:701 (2M+H)⁺, 351 (M+H)⁺。

実施例3(633)

N-シクロヘキシル-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.13; MS:343 (M+H)⁺。

[0410] 実施例3(634)

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 13; MS: 729 (2M+H)⁺, 365 (M+H)⁺。

実施例3(635)

N-(2-エトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 21; MS: 761 (2M+H)⁺, 381 (M+H)⁺。

[0411] 実施例3(636)

N-(2-エチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 16; MS: 729 (2M+H)⁺, 365 (M+H)⁺。

実施例3(637)

N-(4-エトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 18; MS: 761 (2M+H)⁺, 381 (M+H)⁺。

[0412] 実施例3(638)

N-(2-フェニルエチル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 16; MS: 365 (M+H)⁺。

実施例3(639)

N-フェニル-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 09; MS: 673 (2M+H)⁺, 337 (M+H)⁺。

[0413] 実施例3(640)

N-(2-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 14; MS: 741 (2M+H)⁺, 373, 371 (M+H)⁺。

。

実施例3(641)

N-(2-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.08; MS:709 (2M+H)⁺, 355 (M+H)⁺。

[0414] 実施例3(642)

3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:809 (2M+H)⁺, 405 (M+H)⁺。

実施例3(643)

N-シクロペンチル-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.05; MS:329 (M+H)⁺。

[0415] 実施例3(644)

N-(2,4-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:729 (2M+H)⁺, 365 (M+H)⁺。

実施例3(645)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.40; MS:811, 809 (2M+H)⁺, 407, 405 (M+H)⁺。

[0416] 実施例3(646)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.54; MS:945 (2M+H)⁺, 473 (M+H)⁺。

実施例3(647)

N-(3-フェノキシフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.43; MS:857 (2M+H)⁺, 429 (M+H)⁺。

[0417] 実施例3(648)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 23; MS: 745 (2M+H)⁺, 373 (M+H)⁺。

実施例3(649)

N-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 09; MS: 733 (2M+H)⁺, 367 (M+H)⁺。

[0418] 実施例3(650)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 26; MS: 729 (2M+H)⁺, 365 (M+H)⁺。

実施例3(651)

N-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 17; MS: 709 (2M+H)⁺, 355 (M+H)⁺。

[0419] 実施例3(652)

メチル 3-([3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分): 3. 16; MS: 789 (2M+H)⁺, 395 (M+H)⁺。

実施例3(653)

N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 23; MS: 765 (2M+H)⁺, 383 (M+H)⁺。

[0420] 実施例3(654)

N-(2-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 11; MS: 701 (2M+H)⁺, 351 (M+H)⁺。

実施例3(655)

N-エチル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):2.99; MS:288 (M+H)⁺, 279。

[0421] 実施例3(656)

3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.01; MS:302 (M+H)⁺。

実施例3(657)

エチル N-{[3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}
}グリシネート

HPLC保持時間(分):2.99; MS:346 (M+H)⁺。

[0422] 実施例3(658)

N-ヘキシル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.31; MS:687 (2M+H)⁺, 344 (M+H)⁺。

実施例3(659)

N-(4-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.19; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

[0423] 実施例3(660)

N-(3-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.23; MS:699 (2M+H)⁺, 350 (M+H)⁺。

実施例3(661)

3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:739 (2M+H)⁺, 370 (M+H)⁺。

[0424] 実施例3(662)

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.42; MS:755 (2M+H)⁺, 378 (M+H)⁺。

実施例3(663)

N-(3-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.29; MS:739 (2M+H)⁺, 372, 370 (M+H)⁺。

[0425] 実施例3(664)

N-(2,5-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.24; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(665)

N-(4-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.29; MS:739 (2M+H)⁺, 372, 370 (M+H)⁺。

[0426] 実施例3(666)

N-ベンジル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.16; MS:699 (2M+H)⁺, 350 (M+H)⁺。

実施例3(667)

N-(1-ナフチル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.27; MS:771 (2M+H)⁺, 386 (M+H)⁺。

[0427] 実施例3(668)

N-(2-ナフチル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.35; MS:771 (2M+H)⁺, 386 (M+H)⁺。

実施例3(669)

N-[1-(1-ナフチル)エチル]-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-

カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:827 (2M+H)⁺, 414 (M+H)⁺。

[0428] 実施例3(670)

N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.30; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(671)

N-(4-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.23; MS:699 (2M+H)⁺, 350 (M+H)⁺。

[0429] 実施例3(672)

N-シクロヘキシル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:683 (2M+H)⁺, 342 (M+H)⁺;

TLC:Rf 0.71 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.29-7.10 (m, 5H), 3.97 (br t, J=8.4Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.88-1.54 (m, 9H), 1.42-1.10 (m, 5H)。

[0430] 実施例3(673)

N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(674)

N-(2-エトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.28; MS:759 (2M+H)⁺, 380 (M+H)⁺。

[0431] 実施例3(675)

N-(2-エチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.23; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(676)

N-(4-エトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.23; MS:759 (2M+H)⁺, 380 (M+H)⁺。

[0432] 実施例3(677)

N-(2-フェニルエチル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.22; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(678)

N-フェニル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.15; MS:671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

[0433] 実施例3(679)

N-(2-クロロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.19; MS:739 (2M+H)⁺, 372, 370 (M+H)⁺。
。

実施例3(680)

N-(2-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.15; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

[0434] 実施例3(681)

3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.37; MS:807 (2M+H)⁺, 404 (M+H)⁺。

実施例3(682)

N-シクロペンチル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.11; MS:328 (M+H)⁺。

[0435] 実施例3(683)

N-(2,4-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.24; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(684)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.45; MS:809, 807 (2M+H)⁺, 406, 404 (M+H)⁺。

[0436] 実施例3(685)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.58; MS:943 (2M+H)⁺, 472 (M+H)⁺。

実施例3(686)

N-(3-フェノキシフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

[0437] 実施例3(687)

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.30; MS:743 (2M+H)⁺, 372 (M+H)⁺。

実施例3(688)

N-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.15; MS:731 (2M+H)⁺, 366 (M+H)⁺。

[0438] 実施例3(689)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 31; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(690)

N-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 22; MS:707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

[0439] 実施例3(691)

メチル 3-([3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):3. 20; MS:787 (2M+H)⁺, 394 (M+H)⁺。

実施例3(692)

N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 28; MS:763 (2M+H)⁺, 382 (M+H)⁺。

[0440] 実施例3(693)

N-(2-メチルフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 16; MS:699 (2M+H)⁺, 350 (M+H)⁺。

実施例3(694)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-エチルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 04; MS:302 (M+H)⁺, 293。

[0441] 実施例3(695)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 09; MS:316 (M+H)⁺。

実施例3(696)

エチル N-{[3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル

}グリシネート

HPLC保持時間(分):3.09; MS:360 (M+H)⁺。

[0442] 実施例3(697)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.37; MS:715 (2M+H)⁺, 358 (M+H)⁺。

実施例3(698)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.27; MS:735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺。

[0443] 実施例3(699)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.30; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(700)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.26; MS:767 (2M+H)⁺, 384 (M+H)⁺。

[0444] 実施例3(701)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:783 (2M+H)⁺, 392 (M+H)⁺。

実施例3(702)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(3-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:767 (2M+H)⁺, 386, 384 (M+H)⁺。

。

[0445] 実施例3(703)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2,5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-

カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 32; MS:755 (2M+H)⁺, 378 (M+H)⁺。

実施例3(704)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 35; MS:767 (2M+H)⁺, 386, 384 (M+H)⁺。
。

[0446] 実施例3(705)

N-ベンジル-3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 24; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

実施例3(706)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 32; MS:799 (2M+H)⁺, 400 (M+H)⁺。

[0447] 実施例3(707)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 40; MS:799 (2M+H)⁺, 400 (M+H)⁺。

実施例3(708)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 43; MS:855 (2M+H)⁺, 428 (M+H)⁺。

[0448] 実施例3(709)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(3, 4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 36; MS:755 (2M+H)⁺, 378 (M+H)⁺。

実施例3(710)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カル

ボキサミド

HPLC保持時間(分):3.31; MS:727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

[0449] 実施例3(711)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-シクロヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.25; MS:711 (2M+H)⁺, 356 (M+H)⁺。

実施例3(712)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.26; MS:755 (2M+H)⁺, 378 (M+H)⁺。

[0450] 実施例3(713)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:787 (2M+H)⁺, 394 (M+H)⁺。

実施例3(714)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.31; MS:755 (2M+H)⁺, 378 (M+H)⁺。

[0451] 実施例3(715)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.30; MS:787 (2M+H)⁺, 394 (M+H)⁺。

実施例3(716)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.30; MS:755 (2M+H)⁺, 378 (M+H)⁺。

[0452] 実施例3(717)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 23; MS:699 (2M+H)⁺, 350 (M+H)⁺。

実施例3(718)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 28; MS:767 (2M+H)⁺, 386, 384 (M+H)⁺。
。

[0453] 実施例3(719)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 24; MS:735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺。

実施例3(720)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 45; MS:835 (2M+H)⁺, 418 (M+H)⁺。

[0454] 実施例3(721)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-シクロペンチルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 19; MS:683 (2M+H)⁺, 342 (M+H)⁺。

実施例3(722)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2, 4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 31; MS:755 (2M+H)⁺, 378 (M+H)⁺。

[0455] 実施例3(723)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(3, 5-ジクロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 49; MS:837, 835 (2M+H)⁺, 420, 418 (M+H)⁺。

実施例3(724)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]
アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 63; MS: 971 (2M+H)⁺, 486 (M+H)⁺。

[0456] 実施例3(725)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 53; MS: 883 (2M+H)⁺, 442 (M+H)⁺。

実施例3(726)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(3, 5-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 35; MS: 771 (2M+H)⁺, 386 (M+H)⁺。

[0457] 実施例3(727)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 22; MS: 759 (2M+H)⁺, 380 (M+H)⁺。

実施例3(728)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 37; MS: 755 (2M+H)⁺, 378 (M+H)⁺。

[0458] 実施例3(729)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 29; MS: 735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺。

実施例3(730)

メチル 3-({[3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル
}アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分): 3. 28; MS: 815 (2M+H)⁺, 408 (M+H)⁺。

[0459] 実施例3(731)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.35; MS: 791 (2M+H)⁺, 396 (M+H)⁺。

実施例3(732)

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.23; MS: 727 (2M+H)⁺, 364 (M+H)⁺。

[0460] 実施例3(733)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-エチルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.22; MS: 246 (M+H)⁺。

実施例3(734)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.37; MS: 260 (M+H)⁺。

[0461] 実施例3(735)

エチル N-{[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}グリシネート

HPLC保持時間(分): 3.29; MS: 304 (M+H)⁺。

実施例3(736)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.82; MS: 603 (2M+H)⁺, 302 (M+H)⁺。

[0462] 実施例3(737)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.66; MS: 312 (M+H)⁺。

実施例3(738)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 73; MS: 615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

[0463] 実施例3(739)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 61; MS: 655 (2M+H)⁺, 328 (M+H)⁺。

実施例3(740)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 93; MS: 671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

[0464] 実施例3(741)

N-(3-クロロフェニル)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 82; MS: 655 (2M+H)⁺, 328 (M+H)⁺。

実施例3(742)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 76; MS: 643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

[0465] 実施例3(743)

N-(4-クロロフェニル)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 81; MS: 655 (2M+H)⁺, 330, 328 (M+H)⁺。
。

実施例3(744)

N-ベンジル-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 58; MS: 615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

[0466] 実施例3(745)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.76; MS:687 (2M+H)⁺, 344 (M+H)⁺。

実施例3(746)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.86; MS:687 (2M+H)⁺, 344 (M+H)⁺。

[0467] 実施例3(747)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.87; MS:743 (2M+H)⁺, 372 (M+H)⁺, 218。
。

実施例3(748)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(3, 4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.80; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

[0468] 実施例3(749)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.73; MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

実施例3(750)

N-シクロヘキシル-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.66; MS:599 (2M+H)⁺, 300 (M+H)⁺。

[0469] 実施例3(751)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2, 6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.65; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

実施例3(752)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.90; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

[0470] 実施例3(753)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.74; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

実施例3(754)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.68; MS:675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

[0471] 実施例3(755)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.65; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

実施例3(756)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.61; MS:294 (M+H)⁺。

[0472] 実施例3(757)

N-(2-クロロフェニル)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.82; MS:655 (2M+H)⁺, 330, 328 (M+H)⁺。

。

実施例3(758)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン

−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 65; MS:312 (M+H)⁺。

[0473] 実施例3(759)

3−(2, 3−ジヒドロ−1H−インドール−1−イル)−N−[3−(トリフルオロメチル)フェニル]
]アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 90; MS:723 (2M+H)⁺, 362 (M+H)⁺。

実施例3(760)

N−シクロペンチル−3−(2, 3−ジヒドロ−1H−インドール−1−イル)アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 55; MS:571 (2M+H)⁺, 286 (M+H)⁺。

[0474] 実施例3(761)

3−(2, 3−ジヒドロ−1H−インドール−1−イル)−N−(2, 4−ジメチルフェニル)アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 73; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

実施例3(762)

N−(3, 5−ジクロロフェニル)−3−(2, 3−ジヒドロ−1H−インドール−1−イル)アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):4. 06; MS:725, 723 (2M+H)⁺, 364, 362 (M+H)⁺。

[0475] 実施例3(763)

N−[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)フェニル]−3−(2, 3−ジヒドロ−1H−インドール−1−イル)アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):4. 16; MS:430 (M+H)⁺。

実施例3(764)

3−(2, 3−ジヒドロ−1H−インドール−1−イル)−N−(3−フェノキシフェニル)アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):4. 00; MS:771 (2M+H)⁺, 386 (M+H)⁺。

[0476] 実施例3(765)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 83; MS: 330 (M+H)⁺。

実施例3(766)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 59; MS: 647 (2M+H)⁺, 324 (M+H)⁺。

[0477] 実施例3(767)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 84; MS: 643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

実施例3(768)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 73; MS: 623 (2M+H)⁺, 312 (M+H)⁺。

[0478] 実施例3(769)

メチル 3-({[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分): 3. 68; MS: 703 (2M+H)⁺, 352 (M+H)⁺。

実施例3(770)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 79; MS: 679 (2M+H)⁺, 340 (M+H)⁺。

[0479] 実施例3(771)

3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 64; MS: 615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

実施例3(772)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-プロピルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 50; MS: 274 (M+H)⁺。

[0480] 実施例3(773)

エチル N-[[3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}グリシネート

HPLC保持時間(分): 3. 42; MS: 318 (M+H)⁺。

実施例3(774)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-ヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 94; MS: 631 (2M+H)⁺, 316 (M+H)⁺。

[0481] 実施例3(775)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 78; MS: 326 (M+H)⁺。

実施例3(776)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(3-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 86; MS: 643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

[0482] 実施例3(777)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(2-チエン-2-イルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 73; MS: 683 (2M+H)⁺, 342 (M+H)⁺。

実施例3(778)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 4. 04; MS: 699 (2M+H)⁺, 350 (M+H)⁺。

[0483] 実施例3(779)

N-(3-クロロフェニル)-3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 95; MS:683 (2M+H)⁺, 344, 342 (M+H)⁺。
。

実施例3(780)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-N-(2, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 86; MS:671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

[0484] 実施例3(781)

N-(4-クロロフェニル)-3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 92; MS:683 (2M+H)⁺, 344, 342 (M+H)⁺。
。

実施例3(782)

N-ベンジル-3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 71; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

[0485] 実施例3(783)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-N-(1-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 87; MS:715 (2M+H)⁺, 358 (M+H)⁺。

実施例3(784)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-N-(2-ナフチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 98; MS:715 (2M+H)⁺, 358 (M+H)⁺。

[0486] 実施例3(785)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-N-[1-(1-ナフチル)エチル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.98; MS:771 (2M+H)⁺, 386 (M+H)⁺, 232
。

実施例3(786)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(3,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.92; MS:671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

[0487] 実施例3(787)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.84; MS:643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

実施例3(788)

N-シクロヘキシル-3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.77; MS:627 (2M+H)⁺, 314 (M+H)⁺。

[0488] 実施例3(789)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.76; MS:671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

実施例3(790)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(2-エトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):4.02; MS:703 (2M+H)⁺, 352 (M+H)⁺。

[0489] 実施例3(791)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(2-エチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.86; MS:671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

実施例3(792)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(4-エトキシフェニル)アゼチジン-1

ーカルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.81; MS:703 (2M+H)⁺, 352 (M+H)⁺。

[0490] 実施例3(793)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(2-フェニルエチル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.77; MS:671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

実施例3(794)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-フェニルアゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.75; MS:615 (2M+H)⁺, 308 (M+H)⁺。

[0491] 実施例3(795)

N-(2-クロロフェニル)-3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.96; MS:344, 342 (M+H)⁺。

実施例3(796)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.79; MS:326 (M+H)⁺。

[0492] 実施例3(797)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):4.02; MS:751 (2M+H)⁺, 376 (M+H)⁺。

実施例3(798)

N-シクロペンチル-3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.67; MS:599 (2M+H)⁺, 300 (M+H)⁺。

[0493] 実施例3(799)

3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(2,4-ジメチルフェニル)アゼチジン

—1—カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.86; MS: 671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

実施例3(800)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 4.17; MS: 753, 751 (2M+H)⁺, 378, 376 (M+H)⁺。

[0494] 実施例3(801)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 4.26; MS: 444 (M+H)⁺。

実施例3(802)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 4.11; MS: 799 (2M+H)⁺, 400 (M+H)⁺。

[0495] 実施例3(803)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.95; MS: 344 (M+H)⁺。

実施例3(804)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.69; MS: 675 (2M+H)⁺, 338 (M+H)⁺。

[0496] 実施例3(805)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.95; MS: 671 (2M+H)⁺, 336 (M+H)⁺。

実施例3(806)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.85; MS: 326 (M+H)⁺。

[0497] 実施例3(807)

メチル 3-([3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間(分): 3.80; MS: 731 (2M+H)⁺, 366 (M+H)⁺。

実施例3(808)

3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-[3-(メチルスルファニル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.90; MS: 707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺。

実施例3(809)

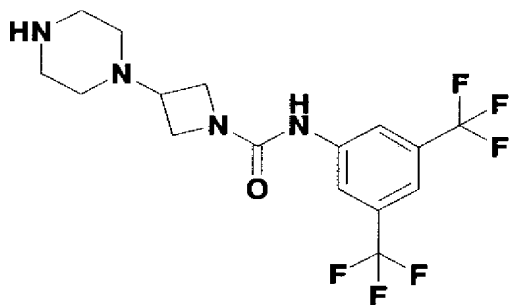
3-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-(2-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.76; MS: 643 (2M+H)⁺, 322 (M+H)⁺。

[0498] 実施例4

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピペラジン-1-イルアゼチジン-1-カルボキサミド

[化46]



実施例3で製造した化合物(1.04 g)のジクロロメタン(21 mL)溶液に、室温で2, 6-ルチジン(0.49 mL)を加えた。トリメチルシリルトリフラート(0.57 mL)を滴下し、80分攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水および5N水酸化ナトリ

ウム溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層にメタノールを加え、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=10:1:1→3:1:1)で精製した。得られた化合物をtert-ブチル メチル エーテルおよびtert-ブチル メチル エーテル/ヘキサンで洗浄し、乾燥して、以下の物性値を有する本発明化合物(800 mg)を得た。

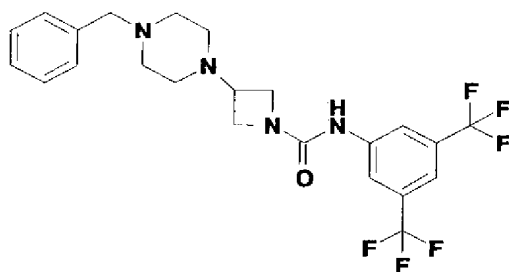
TLC:Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=5:1:1);

NMR(CD₃OD): δ 2.45 (m, 4H), 2.94 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.95 (dd, J=9.00, 5.00Hz, 2H), 4.13 (t, J=9.00Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.11 (s, 2H)。

[0499] 実施例5

3-(4-ベンジルピペラジーン-1-イル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]
アゼチジン-1-カルボキサミド

[化47]



実施例4で製造した化合物(20 mg)のテトラヒドロフラン(0.25 mL)溶液に、酢酸(0.004 mL)を加え、室温で、0.50 mol/L ベンズアルデヒドのジクロロエタン溶液(0.15 mL)を加え、しばらく振り混ぜた後30分間静置した。反応溶液に室温でMP-トリアセトキシボロハイドライド(マクロポーラス トリエチルアンモニウムメチルポリスチレン トリアセトキシボロハイドライド)(アルゴノート・テクノロジー社製;Cat. #. 800415)(2.01 mmol/g, 75 mg)を加え、しばらく振り混ぜた後、一晩静置した。ポリスチレンスルホンヒドライド(アルゴノート・テクノロジー社製;Cat. #. 800272)(2.54 mmol/g, 59 mg)およびテトラヒドロフラン(0.35 mL)を加え、7.5時間静置した。樹脂をろ過し、テトラヒドロフランで洗浄し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル

→酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(13 mg)を得た。

TLC:Rf 0.42 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.50 (m, 8H), 3.26 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.98 (dd, J=8.00, 5.00Hz, 2H), 4.09 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.90 (s, 2H)。

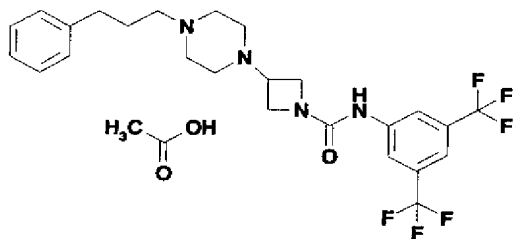
[0500] 実施例5(1)～5(122)

ベンズアルデヒドの代わりに、相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例5と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例5(1)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド アセテート

[化48]



TLC:Rf 0.24 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.85 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.56 (m, 12H), 3.28 (m, 1H), 4.00 (dd, J=8.00, 5.50Hz, 2H), 4.10 (t, J=8.00Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.92 (s, 2H)。

[0501] 実施例5(2)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.43; MS:979 (2M+H)⁺, 490 (M+H)⁺。

実施例5(3)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(1, 5-ジメチル-3-オキシ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 38; MS: 597 (M+H)⁺。

[0502] 実施例5(4)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(5-メチル-2-フリル)メチル]ピペラジーン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 45; MS: 981 (2M+H)⁺, 491 (M+H)⁺。

実施例5(5)

[5-({4-[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジーン-1-イル}メチル)-2-フリル]メチル アセテート

HPLC保持時間(分): 3. 42; MS: 549 (M+H)⁺。

[0503] 実施例5(6)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{[5-(ヒドロキシメチル)-2-フリル]メチル}ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 31; MS: 507 (M+H)⁺。

実施例5(7)

3-(4-ベンジルピペラジーン-1-イル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 44; MS: 973 (2M+H)⁺, 487 (M+H)⁺。

[0504] 実施例5(8)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2-メトキシベンジル)ピペラジーン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 45; MS: 517 (M+H)⁺。

実施例5(9)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2, 3-ジメトキシベンジル)ピペラジーン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.48; MS:547 (M+H)⁺。

[0505] 実施例5(10)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2, 4-ジメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.49; MS:547 (M+H)⁺。

実施例5(11)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.53; MS:577 (M+H)⁺, 181。

[0506] 実施例5(12)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2, 5-ジメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.49; MS:547 (M+H)⁺。

実施例5(13)

[2-({4-[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)フェノキシ]酢酸

HPLC保持時間(分):3.42; MS:561 (M+H)⁺。

[0507] 実施例5(14)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.58; MS:555 (M+H)⁺。

実施例5(15)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.48; MS:501 (M+H)⁺。

[0508] 実施例5(16)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.45; MS:512 (M+H)⁺。

実施例5(17)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:505 (M+H)⁺。

[0509] 実施例5(18)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.48; MS:535 (M+H)⁺。

実施例5(19)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.66; MS:579 (M+H)⁺。

[0510] 実施例5(20)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:517 (M+H)⁺。

実施例5(21)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.41; MS:547 (M+H)⁺。

[0511] 実施例5(22)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.45; MS:577 (M+H)⁺, 181。

実施例5(23)

3-{4-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシベンジル]ピペラジン-1-イル}-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 63; MS:623 (M+H)⁺, 227。

[0512] 実施例5(24)

3-{4-[3-(ベンジルオキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 68; MS:593 (M+H)⁺。

実施例5(25)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-ヒドロキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 38; MS:503 (M+H)⁺。

[0513] 実施例5(26)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 40; MS:533 (M+H)⁺。

実施例5(27)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 57; MS:555 (M+H)⁺。

[0514] 実施例5(28)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 51; MS:501 (M+H)⁺。

実施例5(29)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 43; MS:512 (M+H)⁺。

[0515] 実施例5(30)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:505 (M+H)⁺。

実施例5(31)

3-{4-[4-(アセチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.35; MS:544 (M+H)⁺。

[0516] 実施例5(32)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.29; MS:530 (M+H)⁺, 397, 134。

実施例5(33)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.25; MS:558 (M+H)⁺, 469, 162。

[0517] 実施例5(34)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.65; MS:579 (M+H)⁺。

実施例5(35)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.47; MS:517 (M+H)⁺。

[0518] 実施例5(36)

3-{4-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.67; MS:593 (M+H)⁺。

実施例5(37)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 18; MS:953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

[0519] 実施例5(38)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(1-ナフチルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 55; MS:537 (M+H)⁺。

実施例5(39)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(4-メトキシ-1-ナフチル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 59; MS:567 (M+H)⁺, 171。

[0520] 実施例5(40)

3-{4-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 83; MS:699 (M+H)⁺。

実施例5(41)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(1H-ピロール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 38; MS:951 (2M+H)⁺, 476 (M+H)⁺, 397。

[0521] 実施例5(42)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(チエン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 43; MS:985 (2M+H)⁺, 493 (M+H)⁺。

実施例5(43)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(3-メチルチエン-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3. 47; MS:507 (M+H)⁺。

[0522] 実施例5(44)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(4-ブロモチエン-2-イル)

メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.51; MS:573, 571 (M+H)⁺。

実施例5(45)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(5-ブロモチエン-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.53; MS:573, 571 (M+H)⁺。

[0523] 実施例5(46)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(1H-インドール-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.49; MS:526 (M+H)⁺, 397。

実施例5(47)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.18; MS:975 (2M+H)⁺, 488 (M+H)⁺。

[0524] 実施例5(48)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-ヒドロキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:503 (M+H)⁺。

実施例5(49)

3-[4-(1, 1'-ビフェニル-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.63; MS:563 (M+H)⁺。

[0525] 実施例5(50)

メチル 4-({4-[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):3.45; MS:545 (M+H)⁺。

実施例5(51)

4-({4-[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチ

ジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)安息香酸

HPLC保持時間(分):3.38; MS:531 (M+H)⁺。

[0526] 実施例5(52)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.57; MS:555 (M+H)⁺。

実施例5(53)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.50; MS:501 (M+H)⁺。

[0527] 実施例5(54)

{4-[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}酢酸

HPLC保持時間(分):3.28; MS:909 (2M+H)⁺, 455 (M+H)⁺。

実施例5(55)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(2E)-2-メチルブタ-2-エニル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.42; MS:929 (2M+H)⁺, 465 (M+H)⁺。

[0528] 実施例5(56)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.37; MS:905 (2M+H)⁺, 453 (M+H)⁺。

実施例5(57)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2-エチルヘキシル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.61; MS:509 (M+H)⁺。

[0529] 実施例5(58)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{(2E)-3-[4-(ジメチルアミ

ノ)フェニル]プロパー-2-エニル}ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド
HPLC保持時間(分):3.28; MS:556 (M+H)⁺, 397, 160。

実施例5(59)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-イソペンチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.43; MS:933 (2M+H)⁺, 467 (M+H)⁺。

[0530] 実施例5(60)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.33; MS:877 (2M+H)⁺, 439 (M+H)⁺。

実施例5(61)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[3-(メチルスルファニル)プロピル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.39; MS:969 (2M+H)⁺, 485 (M+H)⁺。

[0531] 実施例5(62)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.40; MS:905 (2M+H)⁺, 453 (M+H)⁺。

実施例5(63)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(キノリン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.33; MS:538 (M+H)⁺。

[0532] 実施例5(64)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-ニトロベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.48; MS:532 (M+H)⁺。

実施例5(65)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3, 5-ジtert-ブチル-4-ヒ

ドロキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.79; MS:615 (M+H)⁺。

[0533] 実施例5(66)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.46; MS:545 (M+H)⁺。

実施例5(67)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3-フリルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺。

[0534] 実施例5(68)

4-{4-[1-({[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}ブタン酸

HPLC保持時間(分):3.26; MS:483 (M+H)⁺, 397。

実施例5(69)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(2,6-ジメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.51; MS:547 (M+H)⁺。

[0535] 実施例5(70)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジル}ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.26; MS:588 (M+H)⁺。

実施例5(71)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.52; MS:540 (M+H)⁺, 397, 144。

[0536] 実施例5(72)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラ

ジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.36; MS:901 (2M+H)⁺, 451 (M+H)⁺。

実施例5(73)

3-{4-[4-(アリルオキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.55; MS:543 (M+H)⁺。

[0537] 実施例5(74)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(オクチルオキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):4.01; MS:615 (M+H)⁺。

実施例5(75)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.54; MS:540 (M+H)⁺, 144。

[0538] 実施例5(76)

3-[4-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.54; MS:527 (M+H)⁺。

実施例5(77)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-ピロリジン-1-イルベンジル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.57; MS:556 (M+H)⁺, 160。

[0539] 実施例5(78)

3-{4-[2-(ベンジルオキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.67; MS:593 (M+H)⁺。

実施例5(79)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(ヘプチルオキシ)ベンジ

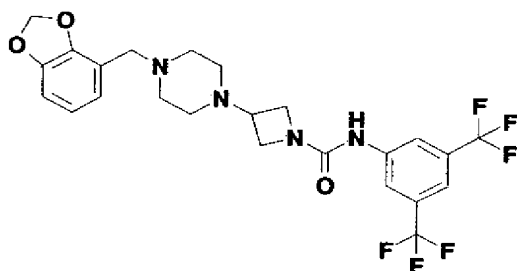
ル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.91; MS:601 (M+H)⁺。

[0540] 実施例5(80)

3-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

[化49]



HPLC保持時間(分):3.46; MS:531 (M+H)⁺。

実施例5(81)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-3-エン-1-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.62; MS:533 (M+H)⁺。

[0541] 実施例5(82)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(ヘキシルオキシ)-3-メトキシベンジル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.79; MS:617 (M+H)⁺, 221。

実施例5(83)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(6-クロロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.51; MS:567, 565 (M+H)⁺。

[0542] 実施例5(84)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(5-エチル-2-フリル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.51; MS:505 (M+H)⁺。

実施例5(85)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(4-tert-ブチルベンジル)ピペラジーン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.66; MS: 543 (M+H)⁺。

[0543] 実施例5(86)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(3, 7-ジメチルオクタ-6-エニル)ピペラジーン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.71; MS: 535 (M+H)⁺。

実施例5(87)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[2-(tert-ブチルスルファニル)ベンジル]ピペラジーン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.68; MS: 575 (M+H)⁺。

[0544] 実施例5(88)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピペラジーン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.59; MS: 571 (M+H)⁺。

実施例5(89)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.48; MS: 581 (M+H)⁺, 185。

[0545] 実施例5(90)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{2-[(4-クロロフェニル)スルファニル]ベンジル}ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3.78; MS: 631, 629 (M+H)⁺。

実施例5(91)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.61; MS:557 (M+H)⁺。

[0546] 実施例5(92)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ナフチル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.50; MS:553 (M+H)⁺, 397。

実施例5(93)

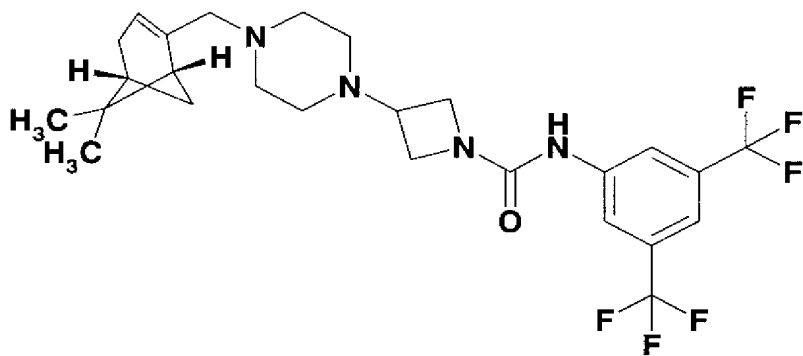
N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]ベンジル}ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.26; MS:602 (M+H)⁺。

[0547] 実施例5(94)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{[(1R,5R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン-2-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

[化50]



HPLC保持時間(分):3.61; MS:531 (M+H)⁺。

実施例5(95)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.57; MS:567 (M+H)⁺, 171。

[0548] 実施例5(96)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-({4-[(2E)-4-メチルペンタ

−2−エニル]シクロヘキサ−3−エン−1−イル}メチル)ピペラジン−1−イル]アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.79; MS:573 (M+H)⁺。

実施例5(97)

N−[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)フェニル]−3−{4−[(5−クロロ−3−メチル−1−フェニル−1H−ピラゾール−4−イル)メチル]ピペラジン−1−イル}アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.54; MS:601 (M+H)⁺, 205。

[0549] 実施例5(98)

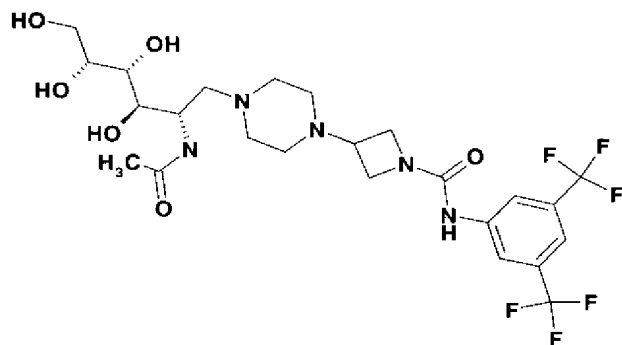
N−[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)フェニル]−3−{4−[(2−クロロキノリン−3−イル)メチル]ピペラジン−1−イル}アゼチジン−1−カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.51; MS:574, 572 (M+H)⁺。

実施例5(99)

2−(アセチルアミノ)−1−{4−[1−({[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン−3−イル]ピペラジン−1−イル}−1, 2−ジデオキシ−D−ガラクトール

[化51]

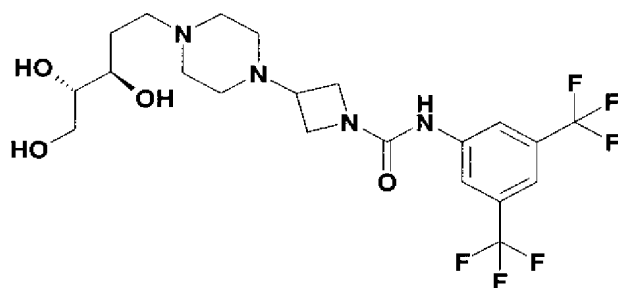


HPLC保持時間(分):3.27; MS:793, 602 (M+H)⁺, 397。

[0550] 実施例5(100)

5−{4−[1−({[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン−3−イル]ピペラジン−1−イル}−4, 5−ジデオキシ−D−エリスローペンチトール

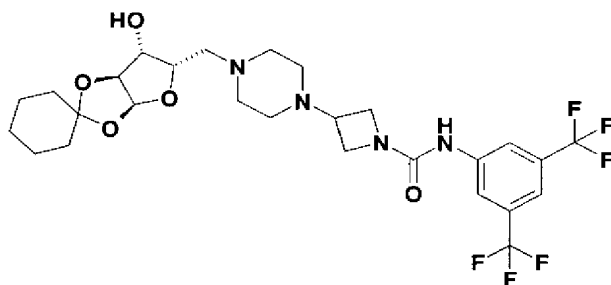
[化52]



HPLC保持時間(分):3.24; MS:515 (M+H)⁺。

実施例5(101)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{[(3a'S, 5'S, 6'R, 6a'S)-6'-ヒドロキシテトラヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-d][1,3]ジオキソール]-5'-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド
[化53]



HPLC保持時間(分):3.48; MS:609 (M+H)⁺。

[0551] 実施例5(102)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.34; MS:987 (2M+H)⁺, 494 (M+H)⁺。

実施例5(103)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(5-エチルチエン-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.55; MS:521 (M+H)⁺。

[0552] 実施例5(104)

4-({4-[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)フェニルボロン酸

HPLC保持時間(分):3.39; MS:531 (M+H)⁺, 503。

実施例5(105)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.42; MS:554 (M+H)⁺。

[0553] 実施例5(106)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.26; MS:981 (2M+H)⁺, 491 (M+H)⁺, 397。
。

実施例5(107)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.28; MS:553 (M+H)⁺。

[0554] 実施例5(108)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-({5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.83; MS:689 (M+H)⁺。

実施例5(109)

メチル 3-({4-[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):3.46; MS:545 (M+H)⁺。

[0555] 実施例5(110)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボ

キサミド

HPLC保持時間(分):3.26; MS:521 (M+H)⁺, 397。

実施例5(111)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{[5-(4-クロロフェニル)-2-フリル]メチル}ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.70; MS:589, 587 (M+H)⁺, 193, 191。

[0556] 実施例5(112)

メチル 2-({4-[1-({[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾエート

HPLC保持時間(分):3.46; MS:545 (M+H)⁺。

実施例5(113)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[3-(5-メチル-2-フリル)ブチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.55; MS:533 (M+H)⁺。

[0557] 実施例5(114)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{[5-(3-クロロフェニル)-2-フリル]メチル}ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.69; MS:589, 587 (M+H)⁺, 193, 191。

実施例5(115)

メチル 3-({4-[1-({[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)-1H-インドール-6-カルボキシレート

HPLC保持時間(分):3.49; MS:584 (M+H)⁺, 397, 188。

[0558] 実施例5(116)

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分):3.38; MS:565 (M+H)⁺。

実施例5(117)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(4-{[5-(2-クロロフェニル)-2-フリル]メチル}ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 67; MS: 589, 587 (M+H)⁺, 193, 191。

[0559] 実施例5(118)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{4-[(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 43; MS: 553 (M+H)⁺。

実施例5(119)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-({5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 70; MS: 621 (M+H)⁺。

[0560] 実施例5(120)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-({5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 72; MS: 621 (M+H)⁺, 225。

実施例5(121)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-({5-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 78; MS: 657, 655 (M+H)⁺。

実施例5(122)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[4-({5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-フリル}メチル)ピペラジン-1-イル]アゼチジン-1-カルボキサミド

HPLC保持時間(分): 3. 74; MS: 637 (M+H)⁺, 241。

[0561] [生物学的実施例]

細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすることによるEDG-5拮抗活性の評価

ヒトEDG-5遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー(CHO)細

胞を、10%FBS(ウシ胎児血清)、ペニシリン／ストレプトマイシンおよびブラスチサイジン(5 μ g/ml)含有のHam'sF12培地(GIBCO BRL 社製)で培養した。培養した細胞をFura2(5 μ M)-AM溶液[FBS(10%)、HEPES緩衝液(20 mM, pH7.4)、およびプロベネシド(2.5 mM)含有のHam'sF12培地]中で、37℃、60分間インキュベーションした。HEPES緩衝液(20 mM, pH7.4)およびプロベネシドを含むHanks液(2.5 mM)で1回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステムにプレートを設定し、30秒間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験薬[終濃度:1 nM〜10 μ M、ジメチルスルホキシド(DMSO)溶液]を添加し、その5分後にS1P(終濃度:100 nM)を添加して、S1P添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を3秒間隔で測定した(励起波長 340 nm および 380 nm、蛍光波長 500 nm)。

- [0562] EDG-5拮抗活性は、被験薬の代わりにDMSOを添加したウェルでのS1P(終濃度:100 nM)によるピーク値をコントロール値(A)とし、被験薬を処置した細胞でのS1P添加後の上昇値(B)とを比較し、抑制率(%)として以下のように算出した。

$$\text{抑制率(\%)} = [(A-B)/A] \times 100$$

IC₅₀ 値は、抑制率50%を示す本発明化合物の濃度として算出した。

その結果、本発明中の化合物はEDG-5に対して拮抗活性を示した。例えば、実施例3(18)の化合物のIC₅₀ 値は、950 nMであった。

- [0563] [製剤例1]

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド(100 g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(20.0 g)、ステアリン酸マグネシウム(10.0 g)および微結晶セルロース(870 g)を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

- [0564] [製剤例2]

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミド(200 g)、マンニトール(2 kg)および蒸留水(50 L)を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 mLずつアンプルに充填し、オート

クレーブで加熱滅菌して、1アンプル中 20 mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

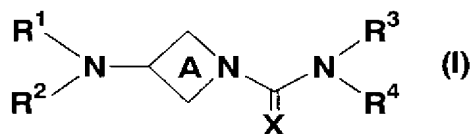
産業上の利用可能性

[0565] 本発明化合物は、EDG-5拮抗作用を有することから、例えば、血管の収縮に起因する疾患(例えば、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、冠動脈攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、腎疾患、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧亢進症または静脈瘤等)、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、呼吸器系疾患(例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等)、腎症、糖尿病または高脂血症等の予防および／または治療剤として有用である。したがって、本発明化合物は、医薬品として利用可能である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



(式中、環Aはさらに置換基を有していてもよいアゼチジン環を、Xは酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 基または置換基を有していてもよい複素環基を表し、 R^5 は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、 R^1 と R^2 、および R^3 と R^4 は、それぞれ独立して、隣接する窒素原子と一緒にあって、さらに置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表してもよい。)

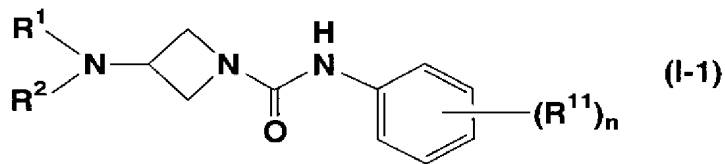
で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[2] Xが酸素原子である請求の範囲第1項記載の化合物。

[3] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である請求の範囲第1項記載の化合物。

[4] 一般式(I-1)

[化2]



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 基または置換基を有していてもよい複素環基を表し、 R^5 は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、 R^1 と R^2 は隣接する窒素原子と一緒にあって、さらに置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表してもよく、 R^{11} は置換基を表し

、 n は0または1-5の整数を表す。ただし、 n が2以上のとき、複数の R^{11} は同じでも異なってもよい。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物。

- [5] R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒にあって、さらに置換基を有していてもよい含窒素複素環基を表す請求の範囲第1項または第4項記載の化合物。
- [6] 含窒素複素環基がピペリジン、ピペラジンまたはインドリン環である請求の範囲第1項または第5項記載の化合物。
- [7] R^1 が置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第1項または第4項記載の化合物。
- [8] N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド、N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[メチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミドおよびN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[エチル(フェニル)アミノ]アゼチジン-1-カルボキサミドからなる群から選ばれる請求の範囲第1項記載の化合物。
- [9] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
- [10] S1P受容体拮抗剤である請求の範囲第9項記載の医薬組成物。
- [11] EDG-5拮抗剤である請求の範囲第10項記載の医薬組成物。
- [12] 血管の収縮に起因する疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲第9項記載の医薬組成物。
- [13] 血管の収縮に起因する疾患が、脳血管攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、心筋梗塞、狭心症または門脈圧亢進症である請求の範囲第12項記載の医薬組成物。
- [14] 呼吸器系疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲第9項記載の医薬組成物。

- [15] 呼吸器系疾患が気管支喘息または慢性閉塞性肺疾患である請求の範囲第14項記載の医薬組成物。
- [16] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグとカルシウム拮抗薬、血栓溶解薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、エンドセリン拮抗薬、抗酸化薬、ラジカルスカベンジャー、ポリADPリボース合成酵素阻害薬、アストロサイト機能改善薬、血管拡張薬およびRhoキナーゼ阻害薬から選択される1種以上とを組み合わせる医薬。
- [17] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-5介在性疾患の予防および／または治療方法。
- [18] EDG-5介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。
- [19] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D205/04, 491/113, 493/10, 403/04, 409/12, 403/12, 401/12, 409/14, A61K31/4025, 31/404, 31/4427, 31/397, 31/496, A61P9/12, 9/10, 9/00, 11/06, 11/00, 43/00, 3/10, 3/06, 13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D205/04, 491/113, 493/10, 403/04, 409/12, 403/12, 401/12, 409/14, A61K31/4025, 31/404, 31/4427, 31/397, 31/496, A61P9/12, 9/10, 9/00, 11/06, 11/00, 43/00, 3/10, 3/06, 13/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	JP 2004-277320 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 October, 2004 (07.10.04), (Family: none)	1, 2, 9
X, P	WO 2004/39814 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 13 May, 2004 (13.05.04), & US 2004-132994 A1	1-3
X, P	WO 2004/2531 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 January, 2004 (08.01.04), (Family: none)	1, 2, 4-7, 9-16, 18, 19
X	US 6335324 B1 (Bristol-Myers Squibb Co.), 01 January, 2002 (01.01.02), (Family: none)	1, 2, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 February, 2005 (14.02.05)

Date of mailing of the international search report
08 March, 2005 (08.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019400

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/67215 A1 (Bristol-Myers Squibb Co., USA), 29 December, 1999 (29.12.99), & JP 2002-518478 A	1, 2, 9
X	US 5849780 A (Sanofi, France), 15 December, 1998 (15.12.98), & EP 636608 A1	1, 2, 4, 9
X	JP 6-41131 A (Sankyo Co., Ltd.), 15 February, 1994 (15.02.94), & EP 560613 B1	1, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019400

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D205/04, 491/113, 493/10, 403/04, 409/12, 403/12, 405/12, 401/12, 409/14, A61K31/4025, 31/404, 31/4427, 31/397, 31/496, A61P9/12, 9/10, 9/00, 11/06, 11/00, 43/00, 3/10, 3/06, 13/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D205/04, 491/113, 493/10, 403/04, 409/12, 403/12, 405/12, 401/12, 409/14, A61K31/4025, 31/404, 31/4427, 31/397, 31/496, A61P9/12, 9/10, 9/00, 11/06, 11/00, 43/00, 3/10, 3/06, 13/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
XP	JP 2004-277320 A (大日本製薬株式会社) 2004. 10. 07 (ファミリーなし)	1, 2, 9
XP	WO 2004/39814 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2004. 05. 13 & US 2004-132994 A1	1-3
XP	WO 2004/2531 A1 (小野薬品工業株式会社) 2004. 01. 08 (ファミリーなし)	1, 2, 4-7, 9-1 6, 18, 19
X	US 6335324 B1 (Bristol-Myers Squibb Co.) 2002. 01. 01 (ファミリーなし)	1, 2, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 02. 2005

国際調査報告の発送日

08. 3. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 P

8 2 1 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/67215 A1 (Bristol-Myers Squibb Co., USA) 1999. 12. 29 & JP 2002-518478 A	1, 2, 9
X	US 5849780 A (Sanofi, France) 1998. 12. 15 & EP 636608 A1	1, 2, 4, 9
X	JP 6-41131 A (三共株式会社) 1994. 02. 15 & EP 560613 B1	1, 9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 17 に記載された発明は、ヒトの身体の治療による処置方法であることから、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。